

Université de Montréal

*Nouvelles voies pour la synthèse diastéréosélective d'analogues
de nucléosides 1,2-cis et 1,2-trans*

par
Michel Prévost

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en chimie

Juillet 2007

© Michel Prévost, 2007



QD

3

U54

2007

v.041

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des arts et sciences

Cette thèse intitulée :

*Nouvelles voies pour la synthèse diastéréosélective d'analogues
de nucléosides 1,2-cis et 1,2-trans*

Présentée par :
Michel Prévost

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur :	Prof. Stephen Hanessian
Directeur de recherche :	Prof. Yvan Guindon
Membre du jury :	Prof. André Charette
Examineur externe :	Prof. Louis Barriault
Représentant du doyen de la FES :	Prof. Stephen Hanessian

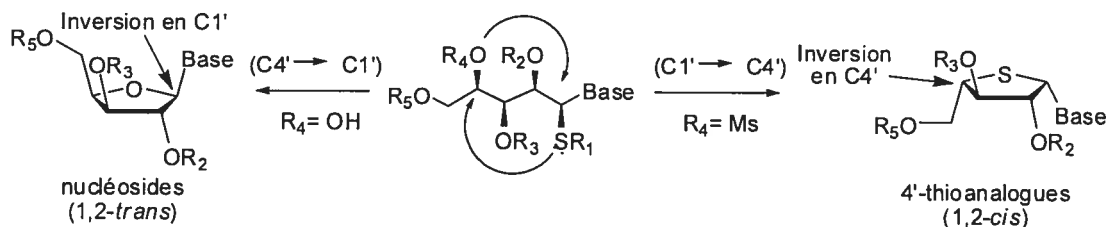
Thèse acceptée le : 25 octobre 2007

Usus magister est optimus

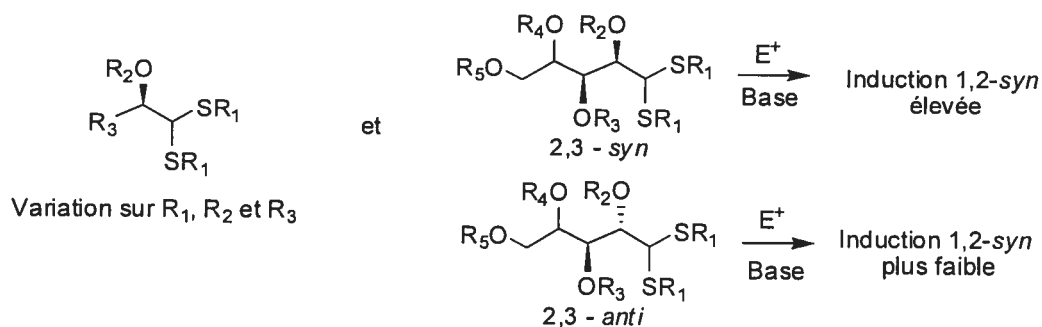
(L'expérience est le meilleur maître)

Sommaire graphique

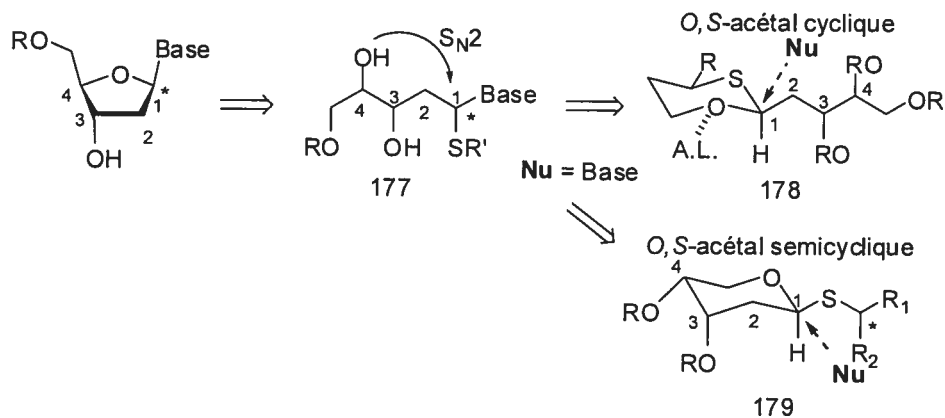
Chapitre 1 : Approche acyclique pour la synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléoside



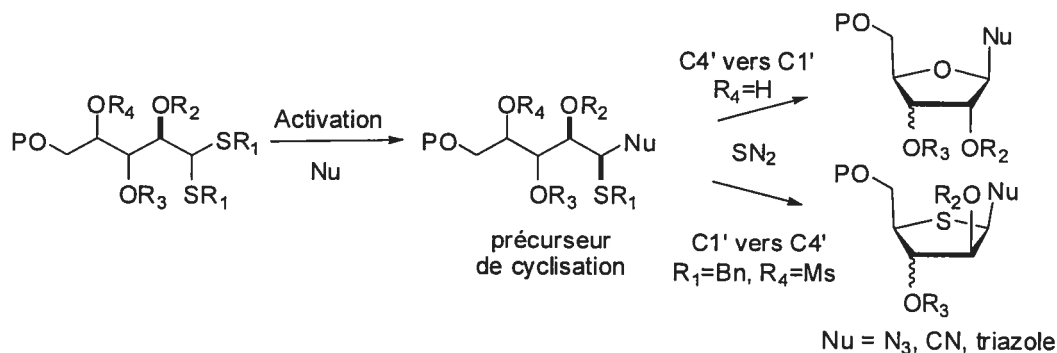
Chapitre 2: Étude avec composés modèles de l'addition diastéréosélective de nucléobases sur des dithioacétals et étude de l'impact de la stéréochimie relative 2,3-*syn* et 2,3-*anti* sur l'induction générée



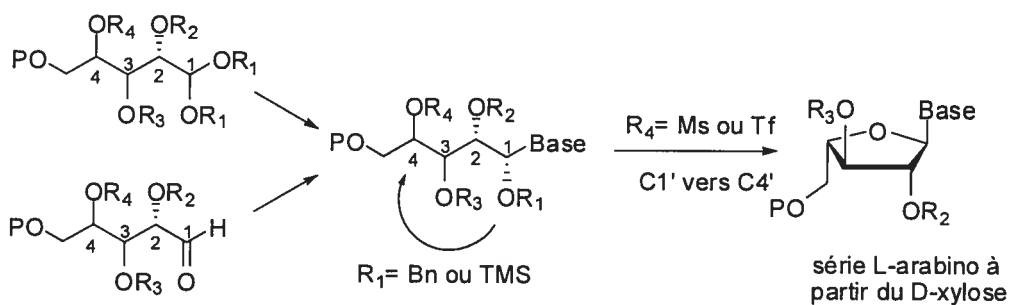
Chapitre 3: Approche acyclique pour la synthèse de 2'-déoxynucléosides par l'ouverture d'acétals chiraux



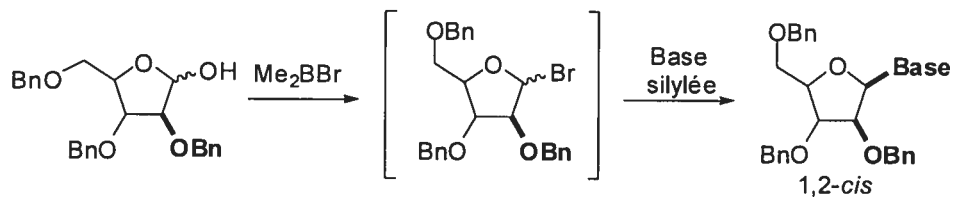
Chapitre 4: Étude en vue de synthétiser des analogues de salacinol et des analogues de nucléosides de type triazole



Chapitre 5: Synthèse de nucléosides 1,2-*cis* par une cyclisation C1'→C4' de *O,N*-acétals 1,2-*syn* acycliques pouvant être obtenus diastéroselectivement à partir d'acétals ou d'aldéhydes



Chapitre 6: Synthèse de nucléosides 1,2-*cis* par une glycosylation induite par Me_2BBr



Sommaire

Cet ouvrage explore de nouvelles voies pour la synthèse d'analogues de nucléosides. Dans un premier temps, nous allons décrire des travaux démontrant qu'il est possible de capitaliser sur la stéréochimie en C2' d'un précurseur thioaminal acyclique comportant une nucléobase pour générer stéréosélectivement les analogues de nucléosides et de 4'-thionucléosides en série *ribo*, *lyxo*, *arabino* et *xylo*. La possibilité d'accéder rapidement à deux types de nucléosides à partir d'un même intermédiaire, par deux modes de cyclisation intramoléculaires différents, souligne l'efficacité et la versatilité de cette approche sur le plan de la diversité chimique.

Afin de mieux comprendre l'obtention diastéréosélective de thioaminals 1,2-*syn* par l'addition de nucléobases silylées sur des α -alkoxydithioacétals, nous avons effectué une étude avec différents composés modèles comportant des variations au niveau du groupement alkoxy en C2', des chaînes alkyles en C2' et des groupements thioéthers. Cette étude nous a amené à privilégier un modèle d'état de transition qui prend en compte la donation σ , l'encombrement stérique et un effet gauche entre le groupement α -alkoxy et le sulfonium. De plus, pour tenter d'expliquer que des dithioacétals de configuration 2,3-*syn* conduisent à des meilleures sélectivités 1,2-*syn* que les dithioacétals 2,3-*anti*, nous présenterons une analyse plus complète qui prend en compte différentes interactions *syn* pentanes en développement dans les structures de transitions. L'analyse en question a aussi mené à l'élaboration d'une stratégie de groupements protecteurs permettant l'obtention hautement sélective de thioaminals 1,2-*syn* peu importe la configuration relative entre les centres en C2 et C3.

Par la suite, nous allons nous intéresser à substituer chimiosélectivement des *O,S*-acétals par une base azotée pour tenter de générer sélectivement des 2-déoxy-thioaminals. Nous allons voir qu'avec cette stratégie, il est aussi possible de générer des thioaminals acycliques aux propriétés biologiques potentiellement intéressantes.

Dans le but d'étendre notre stratégie de synthèse à d'autres classes de nucléosides, nous avons tenté d'ajouter des groupements cyanures et azidures sur

différents polyalkoxydithioacétals acycliques. Alors que l'addition d'un groupement cyanure s'avère peu sélective, l'addition d'un groupement azidure conduit uniquement au diastéréoisomère α -azidothioéther-1,2-*syn*. Les différents azidures générés ont pu être convertis sans encombre en triazoles disubstitués-1,4 par une cycloaddition-1,3 de Huisgen avec le propiolate de méthyle par une catalyse de cuivre (I). La cyclisation C1'→C4' de ces adduits conduit ensuite très efficacement aux triazoles thiophènes avec de bons rendements. Cette voie de synthèse permet entre autres la formation d'analogues de nucléosides triazoles de configuration L à partir de sucres naturels D.

Par ailleurs, nous allons démontrer qu'il est possible de générer diastéréosélectivement des intermédiaires de type *N,O*-acétals, comportant des bases pyrimidines et purines, par l'addition de bases silylées sur des polyalkoxyaldéhydes et acétals activés à l'aide d'acides de Lewis. Ces différents intermédiaires cyclisent par le déplacement S_N2 intramoléculaire d'un groupement partant en position C4' par l'oxygène à la position anomérique (C1'). Les nucléosides obtenus par ce mode de cyclisation sans précédent possèdent une géométrie 1,2-*cis* difficilement accessible par les autres méthodologies et sont formés avec une configuration L à partir de sucres naturels.

Finalement, nous allons présenter une méthodologie qui donne accès avec des sélectivités très élevées aux nucléosides 1,2-*cis* dans les séries *ribo*, *lyxo*, *xylo* et *arabino* à partir de lactols. Cette stratégie de synthèse de nucléosides 1,2-*cis* de configuration D est complémentaire à l'approche acyclique qui donne accès aux nucléosides 1,2-*cis* de configuration L par une cyclisation intramoléculaire de *N,OTMS*-acétals dérivés de sucre naturels (Chapitre 5). L'étude suggère une nouvelle interprétation mécanistique pour l'induction de sélectivités 1,2-*cis* élevées, où l'élément de contrôle principal serait un effet stéréoélectronique engendré par le groupement alkoxy en C2'.

MOTS-CLÉS : nucléoside, 4'-thionucléoside, thioaminal, acétal, bromofuranose, *N*-glycosylation, cyclisation intramoléculaire, triazole, azidure, diastéréosélectivité.

Abstract

In this thesis we present an investigation of new synthetic approaches for the synthesis of nucleoside analogs. We will first describe studies demonstrating that all 2'-oxynucleoside and 4'-thionucleoside analogs in the *ribo*, *lyxo*, *arabino* et *xylo* series can be synthesised by capitalising on the C1' stereochemistry of an acyclic thioaminal precursor. The efficiency and versatility of this strategy for chemical diversity is demonstrated by showing that two types of analogs can be obtained from common intermediates, using two novel modes of cyclisation.

In order to better understand the origin of the high 1,2-*syn* inductions obtained when coupling nucleobases to α -alkoxydithioacetals, we performed a model compound study with modifications to the C2' alkoxy group, the C2' alkyl chains and the thioether groups. This study led us to postulate a transition state model that takes into account sigma donation, steric interactions and a gauche effect between the alkoxy group and the sulfonium. Furthermore, analysis of interactions between α and β alkoxy groups of more complex model compounds, as well as between the later and the nucleophile, enabled us to suggest favoured transition states for the major and minor products. Parallel analysis of the suggested transition state for 2,3-*anti* and 2,3-*syn* dithioacetals allowed us to rationalise different trends of selectivity observed between these two configurations, and more importantly, to develop a protecting group strategy to generate high inductions for both configurations.

We will then present our efforts towards the synthesis of 2'-deoxynucleosides from acyclic 2'-deoxythioaminals selectively generated by substituting chiral O,S-acetals with silylated nucleobases. This work led us to conclude that synthetically useful selectivities can only be attained with a matched induction from the chiral thio groups and the stereogenic centers on the cyclic precursors. In spite of having developed a general method for the synthesis of C2'-deoxy nucleoside analogs, this strategy could give access to acyclic thioaminals with interesting biological properties.

To expand the scope of our acyclic strategy to the synthesis of other class of nucleosides, substitutions of acyclic polyalkoxydithioacetals with other nucleophiles, such as cyanides and azides, were then investigated. Where as the addition of a cyanide unit proceeds unselectively, addition of an azide unit generates α -azidothioethers with high 1,2-*syn* inductions. Theses adducts can then be smoothly converted to 1,4-disubstituted triazoles by a copper (I) catalysed Huisgen 1,3-cycloaddition with methylpropiolate. The triazoles obtained efficiently undergo C1'→C4' cyclisation to generate 1,2-*cis* triazolthiophens. It is noteworthy that this synthetic route allows the formation of triazole nucleoside analogs with L configurations from natural D sugars.

We will then show that it is possible to diastereoselectively generate *N,OTMS*-acetals, bearing pyrimidine and purine bases, by the addition of sililated bases to 1,2-*syn* and 1,2-*anti* polyalkoxyaldehydes activated by Lewis acids. These intermediates can undergo a C1'→C4' cyclisation with complete retention of chirality at the acetal centre to generate 2'-oxynucleosides. The analogs obtained have a 1,2-*cis* geometry, which is difficult to generate by other methodologies.

Finally, we will be report an *N*-glycosylation strategy mediated by Me₂BBr that allows highly stereoselective formation of 1,2-*cis* nucleoside analogs in the *ribo*, *lyxo*, *xylo* and arabino series. The nucleosides obtained have a D configuration, this strategy is therefore complementary to the approach using *N,OTMS*-acetals with precursors derived from natural sugars. These results led us to propose a new mechanistic interpretation for the high 1,2-*cis* inductions observed, where the key controlling element would be a stereoelectronic effect of the C2' alkoxy group.

Key words: Nucleoside, 4'-thionucleoside, thioaminal, acetal, bromofuranose, *N*-glycosylation, intramolecular cyclisation, triazol, azide, diastereoselectivity.

Table des matières

Sommaire graphique.....	I
Sommaire	III
Abstract	V
Table des matières	VII
Liste des figures.....	XII
Liste des schémas	XVI
Liste des Tableaux.....	XXI
Liste des abréviations	XXIV
Remerciements	XXIX
 Chapitre 1. Approche acyclique pour la synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides	 1
1.1 Introduction – Généralités sur les nucléotides naturels.....	1
1.1.1 Analogues de nucléosides	2
1.1.2 Nucléosides possédant des propriétés anticancéreuses	4
1.1.3 Nucléosides possédant des propriétés antivirales.....	9
1.2 Méthodes connues pour la synthèse d'analogues de nucléosides	11
1.2.1 Méthodes de synthèse convergentes connues pour les analogues de nucléosides ARN	13
1.2.1.1 Analogues de nucléosides 1,2- <i>trans</i>	13
1.2.1.2 Analogues de nucléosides 1,2- <i>cis</i>	16
1.2.1.3 Analogues de nucléosides C2'-déoxy	18
1.3 Approche acyclique diastéréosélective pour la synthèse d'analogues de nucléosides: cyclisation intramoléculaire de thioaminals	23
1.3.1 Étude de la généralité de la stratégie de synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides par la cyclisation de thioaminals	27
1.3.2 Résumé de l'étude de cyclisation des différents thioaminals en série <i>xyl</i> o, <i>lyx</i> o, <i>ribo</i> et <i>arabino</i> par les modes C1'→C4' et C4'→C1'	31
1.3.3 Perspectives de recherches	32
 Chapitre 2. Étude modèle pour l'addition diastéréosélective de la base azotée sur un dithioacétal	 33
2.1 Revue des additions diastéréosélectives sur des acétals acycliques comportant un centre chiral en C2	34
2.1.1 Acétals comportant un centre chiral alkyle en C2.....	34

2.1.2	Mécanisme de la substitution de dithioacétal comportant un centre chiral alkyle en C2	35
2.1.3	Mécanisme de la substitution d'acétals comportant un centre chiral alkyle en C2.....	37
2.1.4	Acétals portant un hétéroatome au centre chiral en C2.....	39
2.1.5	Revue des états de transition acycliques lors de substitutions sur des aldéhydes portant un hétéroatome au centre chiral en alpha	40
2.1.6	États de transition proposés lors de substitutions sur des acétals α -hétérochiraux : induction <i>syn</i> (<i>anti</i> -Felkin)	45
2.2	Antécédents et objectifs de recherche	47
2.2.1	Synthèse des différents composés modèles.....	50
2.3	Résultats de l'addition diastéréosélective de la thymine silylée sur différents dithioacétals modèles	52
2.3.1	Étude de l'effet des groupements protecteurs alkyles (R_3) du soufre	52
2.3.2	Étude de l'effet des substituants (R_1) au centre chiral en α	53
2.3.3	Études de l'effet du groupement α -alkoxy (OR_2)	54
2.4	Preuves de structure pour les thioaminals – Modèle simple	58
2.5	Hypothèses mécanistiques et états de transition proposés sur la base de l'étude des composés modèles.....	60
2.6	Impact de la stéréochimie relative des centres C2-C3 (2,3- <i>syn</i> et 2,3- <i>anti</i>) d' α,β -bis-alkoxydithioacétals sur l'induction	65
2.6.1	Objectifs de recherche	65
2.6.2	Synthèse des composés modèles	66
2.6.3	Résultats du couplage entre la thymine silylée et des bisalkoxydithioacétals 2,3- <i>syn</i> et 2,3- <i>anti</i>	69
2.7	Preuves de structure.....	71
2.8	Modèle proposé et discussion mécanistique.....	73
2.8.1.1	Contrôle acyclique lors d'aldols sur des α,β -bis-alkoxyaldéhydes : modèle Cornforth modifié.....	74
2.8.2	Étude mécanistique et états de transition pour l'addition diastéréosélective de bases azotées sur des bis-alkoxydithioacétals	78
2.9	Conclusion.....	86

Chapitre 3. Approche acyclique pour la synthèse de 2'-déoxynucléosides par l'ouverture d'acétals chiraux

3.1	Étude préliminaire pour la cyclisation intramoléculaire de 2-déoxy thioaminals	88
3.1.1	Préparation de 2-déoxy thioaminals modèles.....	89
3.1.2	Résultats de la cyclisation $C4' \rightarrow C1'$ de 2-déoxythioaminals	89
3.1.3	Discussion	90
3.2	Substitution d'acétals chiraux	92
3.3	Substitutions d' <i>O,S</i> -acétals cycliques.....	96
3.3.1	Synthèse du <i>O,S</i> -acétal cyclique 214	96
3.3.2	Substitution par la thymine silylée du <i>O,S</i> -acétal cyclique 222	98

3.3.3	Conclusion.....	103
3.4	Substitutions de <i>O,S</i> -acétals semicycliques.....	105
3.4.1	Préparation des <i>O,S</i> -acétals semicycliques	105
3.4.2	Résultats de substitutions des <i>O,S</i> -acétals 236a , 236b , 237a et 237b ...	107
3.4.3	Discussion	109
3.4.4	Conclusion.....	111

Chapitre 4. Étude en vue de synthétiser des analogues du Salacinol et des analogues de nucléosides de type triazide..... 112

4.1	Objectif et recherche proposée	112
4.2	Étude du couplage d'un cyanure sur des α -alkoxydithioacétals	115
4.3	Étude du couplage d'un azidure sur des α -alkoxydithioacétals	116
4.4	Addition dipolaire catalysée par le cuivre entre les différents azidures acycliques obtenus et un alcyne	123
4.4.1	Introduction : cycloaddition-1,3-dipolaire de Huisgen	123
4.4.2	Résultats pour la cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre sur différents α -azido thioéthers	125
4.5	Cyclisation par déplacement S_N2 du soufre en C1' par un groupement alcool en C4'	126
4.6	Cyclisation par le déplacement S_N2 d'un mésylate en C4' par le soufre en C1'	129
4.7	Conclusion.....	130

Chapitre 5. Stratégie pour la synthèse de nucléosides 1,2-*cis* à partir de *N,O*-acétals acycliques..... 131

5.1	Objectifs de recherche	131
5.2	Synthèse d'analogues 1,2- <i>cis</i> de type III par la cyclisation C1'→C4' de <i>N,O</i> -Benzyloxyacétals.....	132
5.2.1	Antécédents de cyclisation par déalkylation d'éthers benzyliques	132
5.2.2	Synthèse d'aminals par l'addition de la base azotée silylée sur des acétals	133
5.2.3	Étude de la cyclisation C1'→C4' d'un <i>N,O</i> -acétal comportant un mésylate en C4	135
5.2.4	Étude de la cyclisation C1'→C4' d'un <i>N,O</i> -acétal comportant un triflate en C4.....	137
5.3	Synthèse d'analogues 1,2- <i>cis</i> par la cyclisation C1'→C4' de triméthylsilyloxy <i>N,O</i> -acétals (<i>N,OTMS</i> - acétals).....	139
5.3.1	Antécédents - Synthèse de <i>N,OTBS</i> -acétals à partir d' α -alkoxyaldéhydes	139
5.3.2	Synthèse de <i>N,OTMS</i> -acétals comportant une thymine à partir d'aldéhydes 2,3- <i>syn</i>	139
5.3.3	Synthèse de <i>N,OTMS</i> -acétals 2,3- <i>syn</i> comportant une adénine	143

5.3.4	Synthèse de <i>N,OTMS</i> -acétals 1,2- <i>syn</i> et 1,2- <i>anti</i> comportant une thymine à partir d'un aldéhyde 2,3- <i>anti</i>	144
5.3.5	Synthèse de <i>N,OTMS</i> -acétals comportant une adénine à partir d'un aldéhyde 2,3- <i>anti</i>	145
5.3.6	Études en vue de former un <i>N,OTMS</i> -acétal comportant une guanine à partir d'un aldéhyde 2,3- <i>anti</i>	147
5.4	Étude de la cyclisation C1'→C4' des <i>N,OTMS</i> -acétals	149
5.5	Cyclisation de <i>N,OTMS</i> -acétal par le déplacement d'un triflate en C4'	150
5.6	Cyclisation C1'→C4' de <i>N,OTMS</i> -acétals comportant un mésylate en C4 en présence de Al(<i>O-t</i> -Bu) ₃	153
5.6.1	Optimisation de la cyclisation de 288a par chauffage micro-onde	158
5.6.2	Hypothèses mécanistiques pour la cyclisation C1'→C4' en présence de Al(<i>O-t</i> -Bu) ₃ et de DMSO	160
5.7	Méthodes alternatives pour générer des <i>N,OTMS</i> -acétals	162
5.8	Conclusion	165

Chapitre 6. Synthèse de nucléosides 1,2-*cis* par une glycosylation induite par Me₂BBr

6.1	Antécédents pour la formation de glycosides par le déplacement d'un halogénure anomérique	167
6.1.1	Synthèse d'halopyranosides et mécanisme d'anomérisation	167
6.1.2	Synthèse d'halofuranosides et mécanisme d'anomérisation	170
6.1.3	Réactions de <i>N</i> -glycosylation en présence d'un groupement non participatif en C2' – Déplacement S _N 2 en position anomérique	171
6.1.4	Réaction de <i>N</i> -glycosylation en présence d'un groupement non participatif en C2' – Déplacement S _N 2 d'anomères en équilibre thermodynamique	174
6.2	Résultats de <i>N</i> -Glycosylations de furanosides activés par Me ₂ BBr	176
6.3	Études mécanistiques de la <i>N</i> -glycosylation de furanosides induite par le Me ₂ BBr	177
6.3.1	Étude du rôle du Me ₂ BBr dans la <i>N</i> -glycosylation	177
6.3.2	Suivi par RMN ¹ H de la réaction entre les bromofuranosyles et la thymine persilylée en présence de Me ₂ BBr dans CDCl ₃	179
6.3.2.1	Étude RMN ¹ H de la <i>N</i> -glycosylation du furanoside 355 (<i>xyl</i> <i>o</i>)	179
6.3.2.2	Étude RMN ¹ H de la <i>N</i> -glycosylation du furanoside 361 (série <i>ribo</i>) ..	180
6.3.2.3	Étude RMN ¹ H de la <i>N</i> -glycosylation du furanoside 357 (série <i>lyxo</i>) ..	181
6.3.3	Hypothèses mécanistiques pour la <i>N</i> -glycosylation de furanosides induite par Me ₂ BBr	183
6.3.3.1	Mécanisme S _N 1 pour la <i>N</i> -glycosylation de furanosides en présence de Me ₂ BBr	183
6.3.3.2	Mécanisme de type S _N 2 couplé à un processus Curtin-Hammett pour la réaction de <i>N</i> -glycosylation induite par Me ₂ BBr	187
6.3.4	Hypothèses mécanistiques pour expliquer la réactivité plus élevée d'un halogénose 1,2- <i>trans</i> par rapport à son anomère 1,2- <i>cis</i>	189

6.4 Conclusion.....	192
---------------------	-----

Conclusion et perspectives	194
---	------------

Partie expérimentale

Chapitre 1	197
Chapitre 2	213
Chapitre 3	258
Chapitre 4	278
Chapitre 5	291
Chapitre 6	315

Liste des figures

Figure 1.	Caractéristiques du métabolisme et des interactions des analogues de nucléosides ³	3
Figure 2.	Bases nucléiques antimétabolites ⁸	4
Figure 3.	Analogues de nucléosides modifiés à la position C2'.....	6
Figure 4.	Analogue 5-aza-cytidine et 5-aza-2'-déoxycytidine.....	7
Figure 5.	Analogues de nucléosides inhibiteurs de transcriptase inverse actifs contre le HIV (type 1 et 2) ^{22,23}	9
Figure 6.	Analogues de nucléosides inhibiteurs de l'ADN polymérase virale ^{22,23}	10
Figure 8.	Cyclisation C4'→C1' de thioaminals : Mécanisme hypothétique S _N 1...	23
Figure 9.	Résumé de l'étude de cyclisation par les modes C1'→C4' et C4'→C1'	31
Figure 10.	Mécanismes de substitution nucléophile sur un acétal ⁵⁶	35
Figure 11.	Trajectoires d'attaque sur un thionium ⁵⁸	37
Figure 12.	Étude mécanistique de la réaction de substitution appliquée à des acétals acycliques deutérés ⁵⁹	38
Figure 13.	État de transition Felkin-Anh polaire.....	41
Figure 14.	État de transition Felkin-Anh stérique.....	42
Figure 15.	Modèles Cornforth et Cornforth modifiés ⁷⁰	43
Figure 16.	Cornforth modifié – États de transition cycliques ^{71a}	44
Figure 17.	Substitution d'un α-aminoacétal pour générer un aminal ⁶¹	45
Figure 18.	États de transition proposés par Kita pour l'addition nucléophile sur un thionium ⁷²	46
Figure 19.	États de transition proposés pour le couplage de base azotée ^{48,74}	48
Figure 20.	Assistance anchimérique favorisant un équilibre thermodynamique.....	56
Figure 21.	États de transition pour le couplage de la base azotée.....	60
Figure 22.	Stabilisation de l'intermédiaire sulfonium – donation σ et effet gauche	62
Figure 23.	Intermédiaires episulfonium et oxocarbenium ⁸⁵	63

Figure 24.	Importance de la donation σ pour déterminer le choix du groupement directeur.....	64
Figure 25.	Études modèles – dithioacétals 2,3- <i>syn</i> et 2,3- <i>anti</i>	65
Figure 26.	États de transition Cornforth pour des additions nucléophiliques à des α,β -bisalkoxy aldéhydes 4,5- <i>syn</i> et 4,5- <i>anti</i> ⁹¹	76
Figure 27.	Cornforth - α,β -bis-alkoxyacétonides aldéhydes <i>syn</i> et <i>anti</i> ⁹¹	77
Figure 28.	États de transition D appliqués aux thioniums provenant de l'activation de 156 et 157 protégés par un 2,3-acétonide	79
Figure 29.	États de transition <i>anti</i> prédictifs C et E appliqués aux thioniums provenant de l'activation de 156 et 157 protégés par un 2,3-acétonide ..	80
Figure 30.	États de transition <i>anti</i> et <i>syn</i> prédictifs D et E appliqués aux thioniums provenant de l'activation de 156 et 157 protégés par un acétonide	82
Figure 31.	États de transition <i>syn</i> prédictifs D appliqués aux thioniums provenant de l'activation de 152 et 154 protégés par des groupements benzyles	83
Figure 32.	États de transition E (<i>anti</i> prédictif) appliqués aux thioniums provenant de l'activation de 152 et 154 protégés par des groupements benzyles....	83
Figure 33.	États de transition C (<i>anti</i> prédictifs) appliqués aux thioniums provenant de l'activation de 152 et 154 protégés par des groupements benzyles....	84
Figure 34.	États de transition D et C appliqués aux thioniums provenant de l'activation de 152 et 154 protégés par des groupements benzyles indépendants	85
Figure 35.	Synthèse de 2'-déoxy-nucléosides par la voie acyclique	87
Figure 36.	Voies S_N1 et S_N2 pour des thioaminals et des 2-déoxythioaminals	91
Figure 37.	Ouverture d'acétal de tartrate avec le Me_2BBr^{100}	95
Figure 38.	Substitution de <i>O,S</i> -acétals cycliques.....	96
Figure 39.	Complexe sigma entre la base azotée et l'acide de Lewis dans l'acétonitrile ¹⁰⁵	101
Figure 40.	Substitutions de <i>O,S</i> -acétals semicycliques.....	105
Figure 41.	Analogues de nucléosides TSAO-T et TSAO-1,2,3-triazole	114
Figure 42.	Cycloaddition d'azidures avec des alcynes	123
Figure 43.	Cycle catalytique proposé pour la ligation par le Cu(I)	124

Figure 44.	Stratégie proposée pour la synthèse d'analogues de nucléosides 1,2- <i>cis</i> à partir d'aminals.....	131
Figure 45.	Exemples rapportés de cyclisations par le déplacement S _N 2 intramoléculaire de groupements partants par un groupement benzyloxy	132
Figure 46.	Transfert C1'→C4' du groupement benzyloxy par l'activation de l'hydroxy en C4 de 281a par un triflate	137
Figure 47.	Complexe sigma entre la base azotée et l'acide de Lewis dans l'acétonitrile.....	141
Figure 48.	États de transition pour l'attaque de la base azotée sur un α-alkoxyaldéhyde 287 activé par des acides de Lewis monodentate et bidendate	142
Figure 49.	Dégradation du composé de 288a en présence de Al(<i>O</i> - <i>t</i> -Bu) ₃ dans le DMSO à 140°C.....	155
Figure 50.	Activation du mésylate en C4 de 288a par Al(<i>O</i> <i>t</i> -Bu) ₃	160
Figure 51.	Déplacement du mésylate par une espèce pentavalente	161
Figure 52.	Mécanisme de l'anomérisation de chlorures glycopyranosyles ¹⁵⁴	168
Figure 53.	Intermédiaires importants dans la réaction de glycosylation par anomérisation <i>in situ</i> ¹⁵⁵	169
Figure 54.	Solvolyse d'halofuranosides ¹⁵⁶	171
Figure 55.	Mécanisme pour la formation majoritaire de l'anomère 354b -α à partir du chlorofuranoside 348a -α	175
Figure 56.	Suivi par RMN ¹ H de la réaction entre 355 (<i>xyl</i> <i>o</i>) et la thymine persilylée en présence de Me ₂ BBr dans CDCl ₃	180
Figure 57.	Suivi par RMN ¹ H de la réaction entre 361 (<i>ribo</i>) et la thymine persilylée en présence de Me ₂ BBr dans CDCl ₃	181
Figure 58.	Suivi par RMN ¹ H de la réaction entre 357 (<i>lyxo</i>) et la thymine persilylée en présence de Me ₂ BBr dans CDCl ₃	182
Figure 59.	Conformères réactionnels pour un oxocarbénium à cinq membres ¹⁷⁰ ..	184
Figure 60.	Effet d'un groupement alkoxy en C2 : induction 1,3- <i>cis</i> ¹⁷⁰	185

Figure 61.	Mécanisme pour la <i>N</i> -glycosylation diastéréosélective de furanosides induite par Me ₂ BBr	187
Figure 62.	Complexe sigma entre TMSBr et la base silylée ²⁶	188
Figure 63.	Conformères favorisés par l'effet anomère en série <i>ribo</i> et <i>xylo</i>	190
Figure 64.	Conformères favorisés par l'effet anomère en série <i>lyxo</i> et <i>arabino</i>	190
Figure 65.	États de transition proposés pour le déplacement S _N 2 de bromofuranosides 1,2- <i>cis</i> et 1,2- <i>trans</i> - Attaques conduisant à des produits décalés	191
Figure 66.	États de transition pour le déplacement S _N 2 de bromofuranosides 1,2- <i>cis</i> et 1,2- <i>trans</i> - Attaques conduisant à des produits éclipsés	192

Liste des schémas

Schéma 1.	Nucléosides naturels retrouvés dans l'ADN et l'ARN.....	2
Schéma 2.	Approche convergente – introduction de la base azotée sur un sucre préformé	11
Schéma 3.	Approche convergente : Introduction de la base azotée sur un substrat acyclique.....	12
Schéma 4.	Réaction de couplage sel-métal ^{29aet b}	13
Schéma 5.	Lien sigma et équilibre thermodynamique entre les régioisomères N ⁷ et N ⁹ . ²⁶	15
Schéma 6.	Synthèse de nucléosides 1,2- <i>cis</i> via un déplacement S _N 2 d'halofuranoses ³³	16
Schéma 7.	<i>N</i> -glycosylation de thioglycosides promue par la <i>N</i> -bromosuccinimide ³⁵	17
Schéma 8.	<i>N</i> -glycosylation avec un groupement MOP activé par le TMSOTf ³⁶	17
Schéma 9.	Synthèse d'analogues de nucléosides 2'-déoxy ³⁸	19
Schéma 10.	Synthèse de 2'-iodo-2'-déoxy nucléosides et de 2',3'-didéhydronucléoside par l'iodination de dihydrofuranes ⁴¹	19
Schéma 11.	<i>N</i> -glycosylation assistée par le groupement en C3', ^{42,43}	20
Schéma 12.	Synthèse commerciale de la Clofarabine ⁴⁴	21
Schéma 13.	Contrôle de la stéréochimie du lien glycosidique par livraison interne de la base azotée ⁴⁵	21
Schéma 14.	Synthèse de l'AZT par une approche acyclique ²⁷	22
Schéma 15.	Cyclisation C4'→C1' de thioaminals : Mécanisme S _N 2 observé ⁴⁸	24
Schéma 16.	Cyclisation C4'→C1' de thioaminals substitués en C4' ⁴⁸	25
Schéma 17.	Cyclisation C1'→C4' de thioaminals pour générer des 4'-thionucléosides ⁵⁰	26
Schéma 18.	Synthèse des dithioacétals 53 et 54 à partir du xylose et du ribose.....	27

Schéma 19.	Couplage de la thymine persilylée en présence d'iode sur les dithioacétals 55 (en série <i>xylo</i>) et 57 (en série <i>ribo</i>).....	28
Schéma 20.	Synthèse de nucléosides par la cyclisation C4'→C1' des thioaminals 59a et 59b (en série <i>xylo</i>)	28
Schéma 21.	Synthèse de nucléosides par la cyclisation C4'→C1' des thioaminals 61a et 61b (en série <i>ribo</i>)	29
Schéma 22.	Synthèse de L-4'-thionucléosides par une cyclisation C1'→C4' des thioaminals 65a et 65b (en série <i>xylo</i>) ⁵⁰	30
Schéma 23.	Étude mécanistique à partir d'acétoxy sulfures ⁵⁵	36
Schéma 24.	Synthèse de la Rapamycine selon la méthodologie de Smith ⁶⁹	43
Schéma 25.	Substitution d' α -alkoxy acétoxy sulfides ^{48,75}	48
Schéma 26.	Cyclisation de 124 pour former le dioxolanone 143	55
Schéma 27.	Assistance anchimérique du groupement voisin ester.....	56
Schéma 28.	Assistance anchimérique d'un groupement voisin éther	57
Schéma 29.	Dérivatisation des composés 139 , 140 , 141 , 147 , 148 et 138	59
Schéma 30.	Substitution d'acétals cycliques avec un alkoxy en C2 ⁷⁹	61
Schéma 31.	Synthèse des 2,3- <i>syn</i> -bisalkoxydithioacétals 152 , 153 , 155 et 156	66
Schéma 32.	Synthèse du 2,3- <i>anti</i> -bisalkoxydithioacétal 156 protégé par un acétonide	67
Schéma 33.	Synthèse des dithioacétals 150 et 151	68
Schéma 34.	Déprotection et cyclisation des thioaminals 169a et 169b	71
Schéma 35.	Preuve de structure (par rayon-X) pour (\pm)- 179	72
Schéma 36.	Tentative de cyclisation de (3-épi)- 178	72
Schéma 37.	Additions d'énolates sur des α,β -bisalkoxyaldéhydes (activation monodentate ⁹¹	74
Schéma 38.	Additions d'énolates sur des α,β -bisalkoxyaldéhydes : résultats obtenus avec un éther d'énol silylé de taille intermédiaire ⁹¹	75
Schéma 39.	Cyclisation 2-déoxythioaminal (S _N 2 versus S _N 1)	88
Schéma 40.	Synthèse des précurseurs de cyclisation 2-déoxythioaminal 183 et 184 . 89	
Schéma 41.	Mécanisme de substitution d'acétals activés par un acide de Lewis ⁹⁶ ...	93
Schéma 42.	Substitution d'acétals cycliques sélectivement deutérés ⁹⁹	94

Schéma 43.	Substitution sur un acétal acyclique chiral ^{97b}	94
Schéma 44.	Synthèse du (<i>R</i>)-3-sulfanyle-hexan-1-ol ^{101,102}	97
Schéma 45.	Synthèse des méthyl-propyl-oxathianes 220a et 220b ¹⁰¹	97
Schéma 46.	Acétalisation de l'aldéhyde 221 avec 212 pour générer les <i>O,S</i> -acétals 222a et 222b	98
Schéma 47.	Substitution de 222a avec deux types de nucléophiles	103
Schéma 48.	Substitution de 222 dans l'acétonitrile par une attaque nucléophile sur une espèce sulfonium	103
Schéma 49.	Synthèse des thiols chiraux (<i>R</i>)- 232 et (<i>S</i>)- 232	106
Schéma 50.	Thioglycosylation du triacétate-érythropyranose 233	106
Schéma 51.	Synthèse d'analogue de nucléoside acyclique à partir d'un iodométhylthioéther provenant de l'ouverture d'un 1,3-oxathiolane ¹¹⁰	110
Schéma 52.	Mécanisme de la substitution d' <i>O,S</i> -acétals semicyclique	110
Schéma 53.	Deux modes de cyclisation de thioaminals conduisant à des structures furanes (C4'→C1') et thiofuranes (C1'→C4')	112
Schéma 54.	Stratégie de synthèse d'analogues du Salacinol	113
Schéma 55.	Stratégie de synthèse d'analogues de nucléosides triazoles	113
Schéma 56.	Addition de IN3 sur un dithioacétal (Cardinal-David, B.)	117
Schéma 57.	Activation du dithioacétal 152 par ICl	119
Schéma 58.	Tentative d'ouverture par la méthode de Fisher du L-xylose protégé... ..	120
Schéma 59.	Préparation de l'aldéhyde 266	121
Schéma 60.	Cycloaddition-1,3 entre un azidure benzylique et le phénylacétylène catalysée par différentes espèces de ruthénium ¹²⁴	124
Schéma 61.	Mécanisme S _N 1 et S _N 2 pour la cyclisation C1'→C4' de 271 et 272	128
Schéma 62.	Cycloaddition thermique entre un azidure et un dicarboxylate ¹²³	128
Schéma 63.	Cyclisation C1'→C4' de 271 et preuve de structure pour 277	129
Schéma 64.	Cyclisation C1'→C4' de 273	130
Schéma 65.	Formation des précurseurs pour la cyclisation C1'→C4'	135
Schéma 66.	Cyclisation C1'→C4' de 281a et 281b par l'activation de l'alcool en C4 par un triflate	138

Schéma 67.	Formation d'un <i>N,OSiR₃</i> -acétal par l'addition de l'imidazole sur un α -alkoxy aldéhyde ¹³³	139
Schéma 68.	Préparation de l'aldéhyde 287	140
Schéma 69.	Hypothèse mécanistique : formation d'un alkoxyde de magnésium	146
Schéma 70.	Synthèse du nucléoside 177b par une cyclisation C1'→C4' du <i>N,OTMS</i> -acétal 300 par l'activation de l'alcool en C4' avec un groupement triflate	150
Schéma 71.	Stratégie pour la synthèse des <i>N,OTMS</i> -acétal 304 et 306	151
Schéma 72.	Synthèse du nucléoside (L)- 71b par une cyclisation C1'→C4'	152
Schéma 73.	Cyclisation de 310 vers l'oxétane 311 en présence de Al(<i>O</i> <i>t</i> Bu) ₃ ¹⁴¹	154
Schéma 74.	Formation de <i>N,OTMS</i> -acétals par l'ouverture de lactols	162
Schéma 75.	Formation d'un triméthylsilyl furanoside	162
Schéma 76.	Ouverture précédant l'addition de la thymine silylée	163
Schéma 77.	Tentative d'ouverture dans CH ₂ Cl ₂ précédant l'addition de la base silylée	163
Schéma 78.	Tentative d'ouverture précédant l'addition de la base silylée (suite)....	164
Schéma 79.	<i>N</i> -glycosylation de lactol par une activation avec Me ₂ BBr	166
Schéma 80.	Synthèse d'halogénures pyranosyles par la méthode de Fletcher ¹⁵²	167
Schéma 81.	Réaction de glycosylation catalysée par des ions d'halogénures ¹⁵⁵	169
Schéma 82.	Synthèse d'halofuranosides par la méthode de Fletcher ¹⁵²	170
Schéma 83.	Synthèse de nucléosides 1,2- <i>cis</i> via une <i>N</i> -glycosylation par transfert de phase ¹⁵⁸	172
Schéma 84.	Synthèse d'analogues de 5-iodotubercidin ¹⁵⁹	172
Schéma 85.	Synthèse d'analogues de 5-iodotubercidin - suite ¹⁶⁰	173
Schéma 86.	Déplacement S _N 2 de 1'-bromo-2'-fluorofuranosyles ¹⁶¹	173
Schéma 87.	Étude des facteurs déterminants les ratios α : β pour la synthèse de 2'-déoxynucléosides ¹⁶³	174
Schéma 88.	Conversion d'un éther tetrahydrofuranyle en bromoéther avec Me ₂ BBr ¹⁶⁹	178
Schéma 89.	Conversion d'un lactol en bromoéther avec le Me ₂ BBr	178

Schéma 90.	Mécanisme S_N1 pour la <i>N</i> -glycosylation de furanosides en présence de Me_2BBr	183
Schéma 91.	Effet d'un groupement alkoxy en C2: induction 1,2- <i>cis</i> ¹⁷⁰	185
Schéma 92.	Effet cumulatif des groupements alkoxy en C2 et C3 d'un THF ¹⁷⁰	186
Schéma 93.	Effet de la chaîne en C4 et substitution d'un acétal dérivé de l'arabinose ¹⁷⁰	186
Schéma 94.	Formation de paires d'ions à partir de bromures anomériques	189

Liste des Tableaux

Tableau 1.	Réaction entre le N ² -acétylguanine silylée et des ribofuranosides protégés ³²	14
Tableau 2.	Additions diastéréosélectives d'un éther d'énol silylé sur des acétals activés par un acide Lewis ⁵⁵	34
Tableau 3.	Additions diastéréosélectives d'un éther d'énol silylé sur des dithioacétals activés par un acide Lewis ⁵⁵	35
Tableau 4.	Additions diastéréosélectives sur des acétals activés par un acide Lewis	39
Tableau 5.	Addition d'une base azotée silylée sur un α -aminoacétal ⁶¹	40
Tableau 6.	Étude modèle du couplage d'une base azotée sur un dithioacétal acyclique ^{48,74}	47
Tableau 7.	Synthèse des α -hydroxydithioacétals	50
Tableau 8.	Synthèse des α -alkoxy-dithioacétals	51
Tableau 9.	Addition de la thymine silylée sur différents α -alkoxydithioacétals : Étude de l'effet des groupements thioalkyles.....	52
Tableau 10.	Étude de l'effet de la chaîne R ₁ sur les diastéréosélectivités.....	53
Tableau 11.	Étude de l'effet du groupement alkoxy en α (OR ₂)	54
Tableau 12.	Étude de l'effet de groupements esters perfluorés en α (OR ₂).....	57
Tableau 13.	Corrélation de déplacements chimiques du proton anomérique (H ₁) d' α -alkoxythioaminals 1,2- <i>syn</i> et 1,2- <i>anti</i> (¹ H RMN).	58
Tableau 14.	Couplage de la thymine persilylée avec différents dithioacétals.....	69
Tableau 15.	Couplage de la thymine persilylée avec les dithioacétals 155 , 156 , et 157 protégés d'un groupement α,β -acétonide.....	70
Tableau 16.	Couplage de la thymine persilylée avec les dithioacétals 153 et 157	73
Tableau 17.	Cyclisation C4' \rightarrow C1' des 2-déoxythioaminals 183 et 184 en présence de DSTF	90
Tableau 18.	Ouverture d'un acétal chiral avec différents acides de Lewis de titane ^{97b-c}	92

Tableau 19.	Substitution du <i>O,S</i> -acétal cyclique 222a en présence de différents acides de Lewis et de la thymine silylée dans le CH ₂ Cl ₂	98
Tableau 20.	Substitution du <i>O,S</i> -acétal cyclique 222 en présence de différents acides de Lewis de titane et de la thymine silylée dans CH ₂ Cl ₂	99
Tableau 21.	Substitution du <i>O,S</i> -acétal cyclique 222 en présence de différents acides de Lewis de titane et de la thymine silylée dans l'acétonitrile	100
Tableau 22.	Substitution du <i>O,S</i> -acétal cyclique 222a en présence d'acides de Lewis de titane et de silicium ainsi que de la thymine silylée dans l'acétonitrile	102
Tableau 23.	Substitution du <i>O,S</i> -acétal semicyclique 237b en présence de différents acides de Lewis et de la thymine silylée dans le CH ₂ Cl ₂	107
Tableau 24.	Substitution du <i>O,S</i> -acétal semicyclique 237a en présence de TMSI ...	108
Tableau 25.	Substitution des <i>O,S</i> -acétals semicycliques 236a et 236b	108
Tableau 26.	Substitution du <i>O,S</i> -acétal semicyclique 240 en présence de TMSI et de la thymine silylée dans CH ₂ Cl ₂	109
Tableau 27.	Tentatives de couplage d'un cyanure avec un α,β -bis-alkoxydithioacétal 2,3- <i>syn</i>	115
Tableau 28.	Tentatives de couplage d'un anion cyanure avec un α,β -bis-alkoxydithioacétal 2,3- <i>syn</i>	116
Tableau 29.	Tentatives de couplage d'un azidure avec un α,β -bis-alkoxydithioacétal 2,3- <i>syn</i>	117
Tableau 30.	Optimisation du couplage d'un azidure sur différents α,β -bis-alkoxydithioacétals 2,3- <i>syn</i>	118
Tableau 31.	Optimisation du couplage d'un azidure sur différents α,β -bis-alkoxydithioacétals	120
Tableau 32.	Optimisation de la thioacétalisation de l'aldéhyde 266	121
Tableau 33.	Optimisation du couplage d'un azidure sur le α,β -bis-alkoxydithioacétal 2,3- <i>syn</i> 264	122
Tableau 34.	Optimisation de la cycloaddition-1,3 de Huisgen catalysée par du CuI	125
Tableau 35.	Clivage des groupements silylés en C4 des triazoles 268 , 269 , 270	126

Tableau 36.	Tentatives de cyclisation par le déplacement S_N2 d'un soufre activé en C1' par un groupement alcool en C4'	127
Tableau 37.	Optimisation de l'acétalisation de 159	133
Tableau 38.	Couplage de la thymine silylée sur 279 en présence d'acides de Lewis	134
Tableau 39.	Tentatives de cyclisation de 282a pour former le nucléoside 177b , 1,2- <i>cis</i>	136
Tableau 40.	Couplage de la thymine silylée avec 287 en présence d'A.L.....	140
Tableau 41.	Couplage de l'adénine silylée sur 287 en présence d'acides de Lewis .	143
Tableau 42.	Couplage de la thymine silylée sur 291 en présence d'acides de Lewis	144
Tableau 43.	Couplage de l'adénine silylée sur 291 en présence d'acides de Lewis .	145
Tableau 44.	Couplage de l'adénine silylée sur 291 en présence de $MgBr_2 \cdot OEt_2$	147
Tableau 45.	Couplage de la guanine silylée sur 291 en présence d'acides de Lewis	148
Tableau 46.	Étude la cyclisation du <i>N,OTMS</i> -acétal 288a	149
Tableau 47.	Synthèse du nucléoside (L)- 71b par une cyclisation C1'→C4' du <i>N,OTMS</i> -acétal 304 par l'activation de l'alcool secondaire en C4 avec un groupement triflate	152
Tableau 48.	Cyclisation de 288a vers (L)- 71b (1,2- <i>cis</i>) en présence de $Al(O-t-Bu)_3$	154
Tableau 49.	Cyclisation de 290a et 292a en présence $Al(O-t-Bu)_3$ dans le DMSO..	156
Tableau 50.	Cyclisation de 290a en présence $Al(OtBu)_3$ dans différents solvants...	157
Tableau 51.	Cyclisation de 288a vers (L)- 71b (1,2- <i>cis</i>) en présence $Al(O-t-Bu)_3$ par chauffage au micro-ondes	158
Tableau 52.	<i>N</i> -glycosylation de furanosides induite par Me_2BBr	176
Tableau 53.	Rapport des bromures 1,2- <i>cis</i> et 1,2- <i>trans</i> obtenus après l'ajout de Me_2BBr aux furanosides 355 , 357 , 359 et 361	177

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$:	rotation optique (raie D du sodium)
Ac :	acétate
AIBN :	Azobisisobutyronitrile
anal. :	analyse élémentaire
A.L. :	acide de Lewis
<i>t</i> -AmOH :	<i>tert</i> -amylalcool
9-BBN :	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
bu :	<i>n</i> -butyle
bp :	signal large (« <i>broad peak</i> »)
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
Bn :	benzyle
Boc :	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BTEA :	benzyltriéthylammonium
Bz :	benzoyle
calc. :	calculé
c :	concentration
°C :	degré Celsius
CCM:	chromatographie sur couche mince
COSY :	spectroscopie de corrélation
CSA:	acide camphoresulfonique
δ :	déplacement chimique
(D)- :	composé dérivé d'un sucre ou d'un tartrate de configuration D
d :	doublet
da :	doublet apparent
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE :	dichloroéthane
dd :	doublet de doublet
dp :	doublet de pentuplet

dq :	doublet de quadruplet
dt :	doublet de triplet
dta :	doublet de triplet apparent
ddd :	doublet de doublet de doublet
ddp :	doublet de doublet de pentuplet
ddq :	doublet de doublet de quadruplet
DDQ :	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
ddt :	doublet de doublet de triplet
dddd :	doublet de doublet de doublet de doublet
DIBAL-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DIEA :	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP :	4-(diméthylamino)-pyridine
DMSO :	diméthylsulfoxyde
DMTSF :	diméthylthiométhylsulfonium tétrafluoroborate
<i>E</i> :	entgegen
Et :	Éthyle
EI :	ionisation par impact électronique
ES :	« Electrospray »
équiv. :	équivalents
FAB :	« fast atomic bombardment »
h :	heure
Hex :	<i>n</i> -hexane
HOMO :	« highest occupied molecular orbital »
Hz :	hertz
IR :	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
KHMDS :	amidure de bis(triméthylsilyle) de potassium
HMDS :	Hexaméthylidisilazane
(L)- :	composé dérivé d'un sucre ou d'un tartrate de configuration L
LAH :	hydrure de lithium aluminium

LDA :	diisopropylamidure de lithium
majo:	diastéréoisomère majoritaire
mino:	diastéréoisomère minoritaire
m :	multiplet
min :	minute
Me :	méthyle
MHz :	mégahertz
μL :	microlitre
MCPBA:	acide méta-chloroperbenzoïque
mg :	milligramme
mL :	millilitre
min.	minute
mmol :	millimoles
M :	molaire
MOM :	méthoxyméthyle
Ms :	méthylesulfonyl
MsCl:	chlorure de méthylsulfonyl
n.d. :	Non déterminé
nOe :	« nuclear Overhauser effect »
NOESY-2D	« Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy two dimension spectra»
Nu :	nucléophile
NIS :	N-iodosuccinimide
P.D.:	produit de départ
P _{fus} :	point de fusion
PG :	groupe protecteur
Ph :	phényle
Piv :	pivaloyl
PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm :	partie par million
Pr :	propyle

PPTS :	acide de pyridinium- <i>para</i> -toluènesulfonate
<i>i</i> -Pr :	<i>iso</i> -propyle
q :	quadruplet
Rdt :	rendement
R _f :	mobilité relative sur CCM
rd :	rapport diastéréomérique
¹ H RMN :	résonance magnétique nucléaire du proton
¹³ C RMN :	résonance magnétique nucléaire du carbone
s :	singulet
sat. :	saturé
sa :	singulet apparent
SM :	spectrométrie de masse
SMHR :	spectrométrie de masse à haute résolution
T	température
t :	triplet
ta :	triplet apparent
td :	triplet de doublet
TBABr:	bromure de tétrabutylammonium
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénysilyle
TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TDA-1 :	Tris(3,6-dioxaheptyl)amine
Tf :	trifluorométhanesulfonyle
(TfO) ₂ :	anhydride trifluorométhanesulfonique
TFA :	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
THP :	tétrahydropyrane
Thy :	Thymine
TIPS :	triisopropylsilyle
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine

TMS :	triméthylsilyle
T.P. :	température ambiante (ou de la pièce)
Tol :	<i>para</i> -méthylbenzoyle
Ts :	tosyle <i>para</i> -toluènesulfonyle
TsOH :	acide toluènesulfonique
Z :	zusammen

Remerciements

Avant tout, j'aimerais adresser de sincères remerciements à mon directeur de recherche, le Dr Yvan Guindon, pour m'avoir permis de développer mon plein potentiel scientifique en me laissant évoluer avec beaucoup d'autonomie dans un cadre de recherche stimulant. Sans sa confiance, ses encouragements et son inlassable curiosité pour les processus fondamentaux je n'aurais sans doute pas eu la même passion pour la recherche. Je ne saurai jamais assez le remercier pour tout ce qu'il a su me transmettre, dont le désir de persévérer dans ma carrière scientifique. Je garde également de précieux souvenirs de ces nombreux repas accompagnés de bons vins et d'anecdotes qu'on ne se lasse jamais de réentendre.

Je remercie également tous les collègues du laboratoire avec qui il a été si agréable de travailler et qui ont contribué à l'atmosphère plaisante du laboratoire pendant toutes ces années. Je pense particulièrement à Benoit et Philippe, les deux autres membres du club des *Old Timers*. Ben, autant pour les nombreuses discussions mécanistiques éclairantes qu'on a pu avoir au cours de nos études, que pour les voyages qu'on a pu partager (je garde, entre autres, de beaux souvenirs de notre expédition en Kayak dans le golfe des îles de Vancouver). Ta persévérance, ton souci du détail (allant jusqu'à la virgule en italique), et ta concentration m'impressionneront toujours! Phil, mon vieux condisciple, malgré nos conceptions souvent divergentes de la société et de la politique qui nous ont parfois entraînés dans de longs débats (et qui ont d'ailleurs bien failli nous empêcher de terminer nos thèses, surtout quand Yvan venait s'en mêler), j'apprécierai toujours ton caractère loufoque et extravagant qui m'a apporté beaucoup non seulement au laboratoire, mais également dans la vie. Je tiens aussi à remercier Jean-François le quatrième mousquetaire de ce groupe et confrère de Gatineau, qui a contribué, autant par sa bonne humeur que par ses humeurs à clouer un cadre de porte, à rendre l'atmosphère de travail agréable et divertissante.

Merci à Mohammed, pour ses conseils et son aide avec les expériences RMN, à Daniel Charpentier, pour son amitié et pour avoir tenté maintes fois d'inculquer quelques notions de biochimie et de biologie aux pauvres chimistes que nous sommes et à Irina pour ses suggestions. Je remercie également Thao, pour les trois agréables

années que nous avons passé comme voisins de pailleasse, d'ailleurs, je m'excuse pour toute l'entropie que j'ai pu malencontreusement introduire dans ta hotte toujours aussi propre que si elle venait d'être livrée. J'ai aussi grandement apprécié travailler avec Donald, Martin, Mikaël, Marie-Ève, Olivier et François, qui m'ont tous laissé, chacun à leur façon, des souvenirs inoubliables.

Je ne peux, non plus, passer sous silence la contribution à mes recherches du Dr Daniel Chapdelaine lors de son passage au laboratoire pour ses études postdoctorales. Les nombreuses discussions que nous avons eues ont été très enrichissantes et ont inspiré certaines des approches de synthèse de nucléosides présentées dans cet ouvrage. Je tiens aussi à souligner la contribution à mes projets des différents étudiants en stage que j'ai eu la chance de superviser : Michel Boisvert (étude avec composés modèles pour l'addition diastéréosélective de nucleobases), Frédéric Viens (étude de l'addition d'azidures sur des dithioacétals suivit d'une cycloaddition et de cyclisation), Julie Gendron (étude d'additions d'azidures sur des dithioacétals plus complexes) et Marie-Ève Waltz (études d'additions sur des dithioacétals 2,3-*syn* et 2,3-*anti*). J'espère que vous avez eu autant de plaisir à travailler sur ces projets que j'en ai eu à vous apprendre les rudiments du métier. Je voudrais également remercier le département de chimie, toute l'équipe de la bibliothèque et l'équipe de spectrométrie de masse pour le soutien administratif, scientifique, documentaire et analytique.

La contribution des collègues à un projet comme celui-ci est indéniable, mais le soutien apporté par la famille et les proches est tout aussi précieux. Je voudrais donc exprimer toute ma gratitude à mes parents pour l'appui moral et financier pendant ces longues années d'études, mais surtout pour m'avoir appris à aimer apprendre, à être curieux et à faire valoir mes idées. Mon père a été une grande source d'inspiration et je suis fier, comme lui, d'avoir su persévérer afin de compléter mon doctorat. Je voudrais aussi chaleureusement remercier David, Mireille et Marc pour leur grande amitié et pour m'avoir permis de parfois sortir du monde scientifique afin de me faire apprécier d'autres aspects de la vie. Sans eux, je n'aurais pas eu cet équilibre qui m'est si nécessaire. Je voudrais également remercier de façon particulière Annie-Claude, pour son soutien et ses encouragements, mais surtout pour avoir composé avec un conjoint pas mal occupé et probablement pas toujours facile à vivre durant la dernière année.

Chapitre 1.

Approche acyclique pour la synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides

1.1 Introduction – Généralités sur les nucléotides naturels

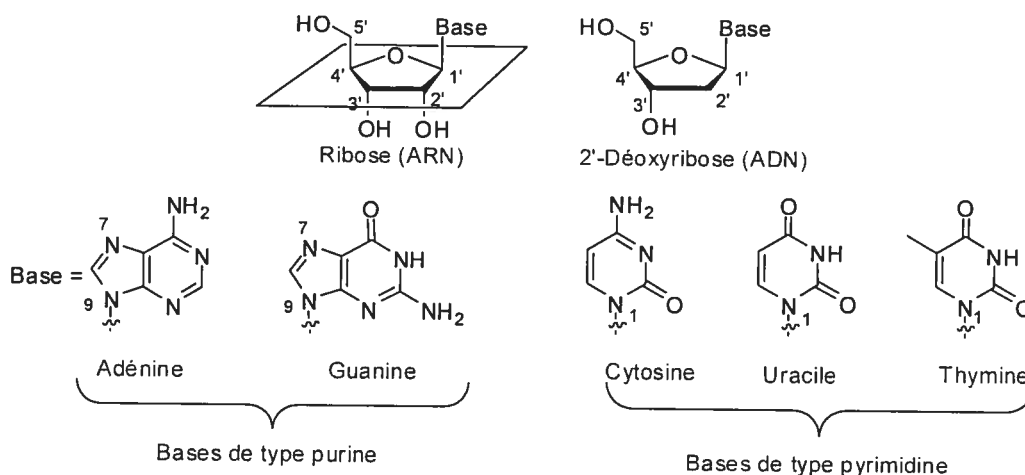
Les nucléotides jouent plusieurs rôles clés dans le métabolisme cellulaire. Ils sont la monnaie d'échange énergétique dans les transactions métaboliques (adénosine triphosphate - ATP, adénosine diphosphate - ADP), le lien chimique dans la réponse cellulaire aux hormones et autres stimuli extracellulaires (adénosine 3',5'-cyclique monophosphate – AMP cyclique), ainsi que les composants structuraux d'une multitude de cofacteurs enzymatiques et d'intermédiaires métaboliques (acétyl-CoA, Nicotinamide adénine dinucléotide - NAD⁺, Flavin adénine dinucléotide - FAD); mais surtout, ils sont les constituants des acides déoxyribonucléiques et ribonucléiques (ADN et ARN), où repose, sous forme moléculaire, toute l'information génétique de la cellule.¹

Les nucléotides possèdent trois caractéristiques structurales : une base azotée, un pentose et un phosphate. En l'absence du phosphate, ces molécules sont nommées nucléosides (Schéma 1). Les bases azotées peuvent être de types purines ou pyrimidines et sont liées par un lien covalent β (vers le haut) à la position C1' du pentose (en N1 pour les pyrimidines et en N9 pour les purines), tandis que le phosphate est estérifié au carbone 5'. La base et le phosphate doivent être situés du même côté du plan du pentose pour être reconnus par la machinerie enzymatique de la cellule.² L'ADN et l'ARN contiennent majoritairement deux bases purines, l'adénine (A) et la guanine (G) ainsi que deux bases pyrimidines. La cytosine (C) se retrouve dans l'ADN et l'ARN, alors que la thymine (T) n'est principalement retrouvée que dans l'ADN et l'uracile (U) dans l'ARN. L'ARN est composé de nucléosides comportant un sucre ribose en série D (sucre naturel), alors que l'ADN est constitué de nucléosides comportant un 2'-déoxyribose, un sucre n'ayant pas de groupement alcool en position C2'.

¹ Nelson, David, Cox, Michael Lehninger; Principles of Biochemistry (4ième Ed.) 2004.

² Aubertin, A.-M.; Kirn, A.; Obert, G. 'Les molécules antivirales et leurs cibles' tiré de Pharmacologie moléculaire : Mécanismes d'action des médiateurs et des médicaments, 2^{ème} Ed. Landry, Y.; Gies, J.-P., Arnette; Paris 1993.

Schéma 1. Nucléosides naturels retrouvés dans l'ADN et l'ARN



1.1.1 Analogues de nucléosides

Étant donné les nombreuses fonctions cellulaires des nucléosides, il n'est pas surprenant que par des modifications de la structure de ces composés il ait été possible d'obtenir des analogues montrant des propriétés pharmacologiques très intéressantes, notamment contre le cancer et certains virus. Ces analogues agissent comme des antimétabolites cytotoxiques interférant dans le processus de synthèse des acides nucléiques et ribonucléiques des cellules cancéreuses et des virus, principalement en étant incorporés à ces macromolécules ou en inhibant certaines enzymes impliquées dans leur biosynthèse.³

Afin de pénétrer les membranes cytoplasmiques, les analogues de nucléosides interagissent avec des transporteurs de nucléosides (NT – pour *Nucléoside Transporter*) spécialisés.⁴ Ces derniers acceptent les nucléosides purines et pyrimidines comme substrat et sont regroupés en deux grandes familles en fonction de la nature de leur transport (équilibratif ou concentratif). Les transporteurs équilibratifs (ENT pour *Equilibrative Nucleoside Transporter*) permettent le transport de nucléosides à travers la

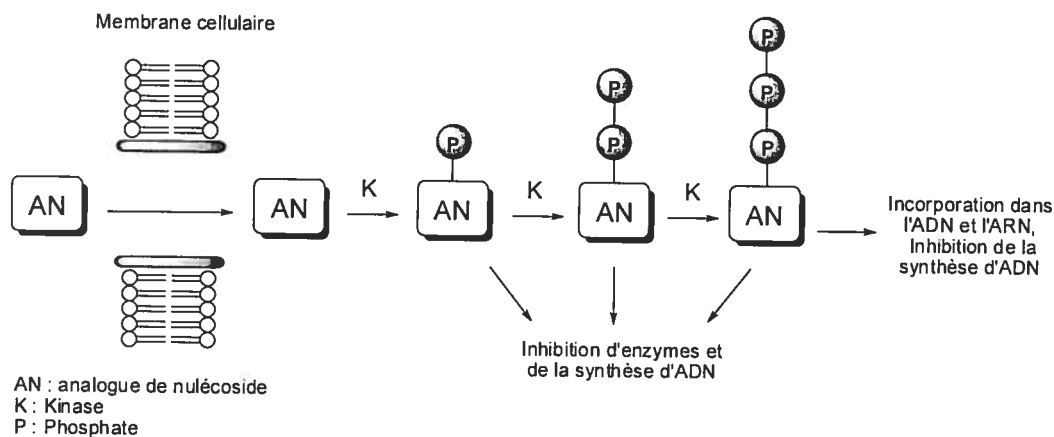
³ Galmarini, C.M.; Jordheim, L.; Dumontet, C. *Expert Rev. Anticancer* **2003**, *3*, 717.

⁴ Baldwin, S.A.; Mackey, J.R.; Dumontet, C. *Leukemia* **2001**, *15*, 875.

membrane cytoplasmique jusqu'à équilibre des concentrations intra- et extracellulaires. Le transport nucléosidique par les concentratifs (CNT pour *Concentrative Nucleoside Transporter*) est couplé au transport d'un ion sodium, et la stoechiométrie entre l'ion sodique et le nucléoside varie entre les différents membres de la famille.⁵ Les CNT humains (hCNT) se retrouvent dans tous les types de cellules, mais leur abondance relative dans les différents tissus contribue à la spécificité et à la sensibilité des tumeurs et des virus envers ces agents thérapeutiques.^{6,7}

Une fois transportés à l'intérieur de la cellule, les analogues de nucléosides doivent être phosphorylés par des kinases (K), telles que la kinase deoxycytidine (dCK), pour devenir des métabolites actifs (Figure 1).³

Figure 1. Caractéristiques du métabolisme et des interactions des analogues de nucléosides^{3,8}



⁵ a) Crawford, C.R.; Ng, C.Y.; Noel, L.D.; Belt, J.A. *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 9732. b) Graham, K.A.; Leithoff, J.; Coe, I.R. *Nucleosides Nucleotides* **2000**, 19, 415.

⁶ Mackey, J.R.; Baldwin, S.A.; Young, J.D.; Cass, C.E. *Drug Resist. Update* **1998**, 1, 310.

⁷ Bonate, P. L.; Arthaud, L.; Cantrell, W.R.; Stephenson, K.; Secrist III, J.A.; Weitman, S. *Nat. Rev. Drug discov.* **2006**, 5, 855.

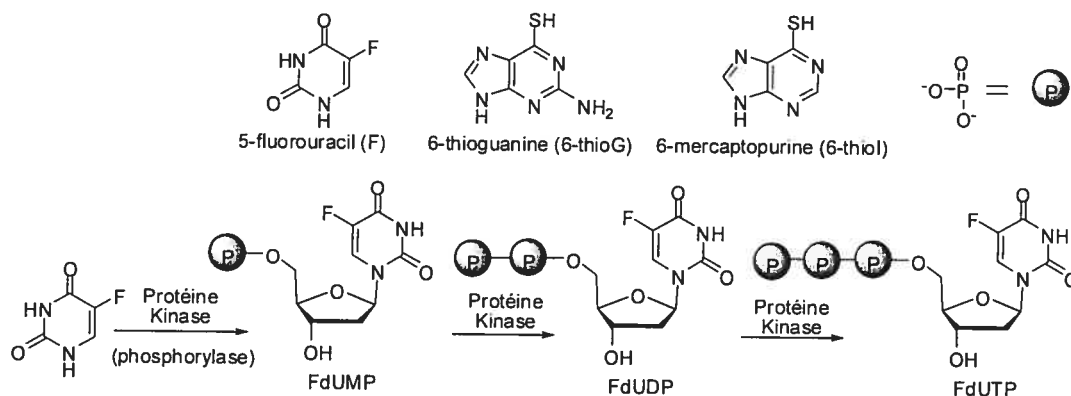
⁸ Sampath, D.; Rao, V.A.; Plunkett, W. *Oncogene* **2003**, 22, 9063.

1.1.2 Nucléosides possédant des propriétés anticancéreuses

Les cancers et les tumeurs résultent de la division incontrôlée de cellules dans un tissu. En temps normal, la division cellulaire est régulée par différentes familles de facteurs de croissance, des protéines qui induisent le développement cellulaire, et dans certains cas, la différenciation de cellules en état de veille. Lorsque les gènes qui codent et régulent ces protéines sont endommagés, il peut survenir des déficiences dans la synthèse, la régulation ainsi que dans la reconnaissance de ces facteurs de croissances, trois phénomènes associés à l'apparition de cancers.⁹

Selon les différentes modifications portées à leur structure, les analogues de nucléosides actifs contre le cancer opèrent selon des modes d'interactions distincts et démontrent une activité propre à certaines souches de cellules cancéreuses. L'efficacité de cette classe de molécules comme agent anticancéreux a d'abord été démontrée avec les antimétabolites 5-fluorouracil¹⁰ et 6-thiopurines¹¹ (Figure 2).

Figure 2. Bases nucléiques antimétabolites⁸



Contrairement aux analogues de nucléosides, ces bases modifiées doivent d'abord, dans leur mode d'action principal, être anabolisées par une protéine kinase vers le

⁹ Futreal P.A., Coin L., Marshall M., Down T., Hubbard T., Wooster R., Rahman, N., Stratton M.R. *Nature Reviews Cancer* **2004**, *4*, 177.

¹⁰ Heidelberger, C.; Danenberg, P.V.; Moran, R.G. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1983**, *54*, 58.

¹¹ Elion G.B. *Science* **1989**, *244*, 41.

déoxynucléoside monophosphate correspondant. Le 5-fluorouracil est par exemple transformé en déoxynucléoside monophosphate (FdUMP) (Figure 2), un métabolite qui rivalise avec le dUMP naturel et inhibe la thymidylate synthétase.¹² Cette enzyme gère la synthèse de dTMP et son inhibition entraîne une carence en thymidine déoxynucléotide triphosphate (dTTP) associée avec l'inhibition de la réplication de l'ADN.¹² Le FdUMP est également anabolisé vers son diphosphate (FdUDP) et son triphosphate (FdUTP). Ce dernier s'incorpore dans l'ADN en lieu et place du dTTP naturel et le fragment devient alors un substrat reconnu par l'uracile glycosylase (une protéine qui clive le lien N-glycosidique entre l'uracile et le déoxyribose). Lorsque plusieurs analogues sont incorporés à proximité sur un même fragment, il en résulte une fragmentation d'ADN.^{8,13} Le ribonucléoside triphosphate de la 5-fluorouracil (FUTP) s'incorpore dans l'ARN et affecte donc également la transcription.^{8,14}

Quant aux thiopurines (6-thioG et 6-thiol, Figure 2), elles sont toutes deux des substrats de l'ADN polymérase, après avoir été phosphorylées en dGTP et 6-thio-dGTP. Une fois ces nucléotides incorporés dans l'ADN, les groupements thiols causent des altérations dans les liens hydrogènes impliqués dans la structure et la stabilisation du double brin d'ADN. Ces anomalies sont identifiées par le système de réparation qui mobilise des nucléases pour rectifier la structure de l'ADN. Le clivage de plusieurs analogues adjacents par ces nucléases entraîne des discontinuités qui attirent des senseurs pour l'induction de la mort de la cellule (apoptose).¹⁵

Après ces avancées intéressantes dans le développement d'agents anti-cancer, la recherche sur les analogues de nucléosides s'est ensuite concentrée sur la modification de la composante carbohydrate des nucléosides, et plus particulièrement sur des modifications portées à la position C2'. Les composés obtenus démontrent des activités remarquables (Figure 3).⁸

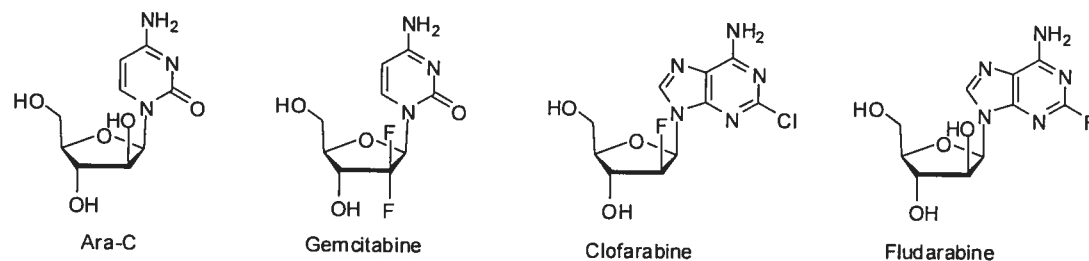
¹² Parker, W.B.; Cheng, Y.-C. *Pharmacol. Ther.* **1990**, *48*, 381–385.

¹³ Ingraham, H.A.; Tseng, B.Y.; Goulian, M. *Mol. Pharmacol.* **1982**, *21*, 211–216.

¹⁴ Longley, D.B.; Harkin, D.P.; Johnston, P.G. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 330–338.

¹⁵ Massey, A.; Karran, P. *Curr. Biol.* **2001**, *11*, 1142.

Figure 3. Analogues de nucléosides modifiés à la position C2'



L'inversion de l'hydroxy en position C2' génère la cytarabine (Ara-C), un agent thérapeutique qui traite les malignités hématologiques et démontre une activité marquée contre la leucémie myéloïde.³ Dans son mode d'action, l'analogue subit trois phosphorylations (vers ara-CTP) qui lui permettent de rivaliser avec le dCTP (naturel) pour l'incorporation dans l'ADN. Une fois incorporé, l'analogue, inadéquat pour l'extension, interrompt l'élongation de la chaîne.¹⁶ La fludarabine, un autre agent efficace pour le traitement de la leucémie chronique, démontre un mécanisme d'inhibition de la réplication similaire à l'Ara-C, en plus d'être un inhibiteur de ribonucléotide réductase sous sa forme triphosphate.¹⁷

Par ailleurs, l'installation de fluor en C2' conduit aux analogues Gemcitabine et Clofarabine. La Gemcitabine possède un spectre d'activité à large bande pour les tumeurs solides et certaines malignités hématologiques.³ En s'accumulant dans la cellule sous forme de dFdCTP, elle peut s'incorporer dans l'ADN en se substituant au dCTP naturel.⁸ Malgré que cet analogue ne soit pas aussi efficace que l'Ara-C comme terminateur de chaîne, il démontre une activité biologique très élevée qui serait attribuable à un mécanisme synergique (*self potentiation*) engendré par l'inhibition, dans sa forme diphosphate dFdCDP, de la ribonucléotide réductase.¹⁸ L'inhibition de cette enzyme, responsable de la désoxygénation en C2' des ribonucléotides pour générer des déoxyribonucléotides, diminue les concentrations de déoxynucléosides triphosphates (dNTP) dans le cytoplasme, dont le dCTP fait partie. L'augmentation du rapport

¹⁶ Townsend, A.J.; Cheng, Y.-C. *Mol. Pharmacol.* **1987**, 32, 330.

¹⁷ Keating, M. J. *Clin. Cancer Res.* **1997**, 3, 2598–2604.

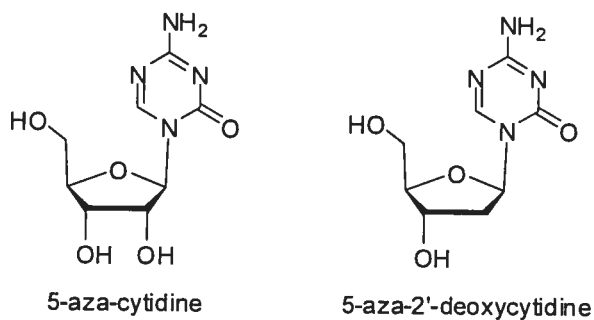
¹⁸ Heinemann, V.; Xu, Y.-Z.; Chubb, S.; Hertel L.W.; Grindey G.B.; Plunkett W. *Cancer Res.* **1992**, 52, 533–539.

dFdCTP : dCTP, en faveur de l'agent thérapeutique, augmenterait l'incorporation de ce dernier dans l'ADN.¹⁸

Un mécanisme similaire d'auto-potentialisation par l'inhibition de la ribonucléotide réductase amplifierait également significativement l'activité de la Chlofarabine, un agent thérapeutique efficace contre la leucémie chronique (Figure 3).⁷ Cet analogue, en plus d'être un terminateur de chaîne d'ADN, une fois sous sa forme triphosphate, altérerait le potentiel transmembranaire des mitochondries. Cette altération libérerait dans le cytoplasme des cytochromes C, des caspases 9 et autres facteurs contenus dans la mitochondrie et qui entraînent le déclenchement de l'apoptose des cellules cancéreuses.¹⁹

En substituant le carbone en C5 du cycle de la base azotée de la cytidine et de la 2'-déoxycytidine par un azote, on obtient des analogues prometteurs pour le traitement de la leucémie, les 5-aza-cytidine et 5-aza-2'-déoxycytidine (Figure 4).²⁰

Figure 4. Analogue 5-aza-cytidine et 5-aza-2'-déoxycytidine



La modification apportée à la base prévient la méthylation de l'analogue 2'-déoxy catalysée par l'ADN méthyltransférase. Cette méthylation désactive, entre autres, certains gènes codant pour les caspases-1 et caspases-8. Lorsque cet analogue s'incorpore dans le promoteur de ces gènes dans une zone cystéine-phosphate-guanine

¹⁹ Genini, D.; Souichi, A.; Qi, C.; Rose, D. W.; Carrera, C.J.; Cottam, H.B.; Carson, D.A.; Leoni, L.M. *Blood* **2000**, 96, 3537–3543.

²⁰ Santini, V.; Kantarjian, H.M.; Issa, J.P. *Ann. Intern. Med.* **2001**, 134, 573–586.

(CpG), la transcription n'est plus désactivée et les caspases peuvent être exprimées, ce qui déclencherait l'apoptose de la cellule.²¹

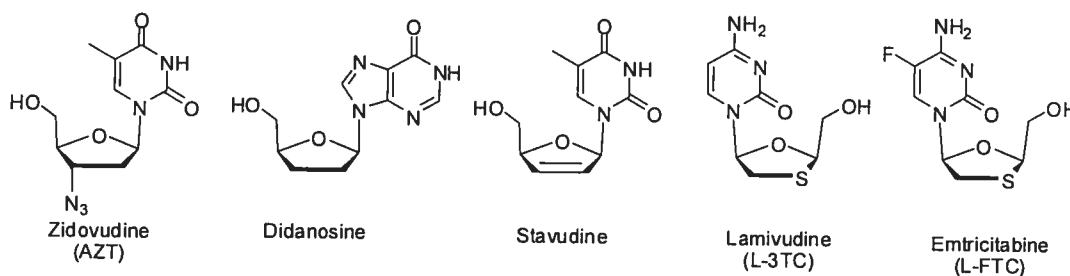
²¹ Jones P.A.; Baylin, S.B. *Nat. Rev. Genet.* **2002**, 3, 415–428.

1.1.3 Nucléosides possédant des propriétés antivirales

Au cours des 20 dernières années, les analogues de nucléosides se sont avérés être aussi des agents thérapeutiques de prédilection pour traiter les infections par différents virus, incluant l'immunodéficient humain (VIH), l'herpès simplex (HSV), l'hépatite B (HBV), l'hépatite C (HCV) et le cytomégalovirus (CMV).^{22,23}

Les nucléosides démontrant les activités les plus intéressantes inhibent sélectivement certaines enzymes essentielles au cycle viral et possèdent une structure qui se démarque suffisamment des nucléosides naturels pour éviter d'être reconnus par la machinerie enzymatique des cellules saines. Ces caractéristiques se retrouvent à divers degrés dans les analogues de nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse du rétrovirus VIH (Figure 5).²⁴

Figure 5. Analogues de nucléosides inhibiteurs de transcriptase inverse actifs contre le HIV (type 1 et 2)^{22,23}



La transcriptase inverse synthétise un double brin d'ADN, destiné à être intégré dans l'ADN de la cellule hôte, à partir de l'ARN virale introduite dans la cellule.²⁴ Cette enzyme tolère des substrats nucléotides avec de nombreuses modifications à la base et au sucre, et est inhibée efficacement par certains analogues en série L (L-3TC et L-FTC). Ces différents composés, qui ne comportent pas de groupement alcool en C3' nécessaire à l'élongation du brin d'ADN, agissent également comme terminateurs de

²² De Clercq, E. *J. Clin. Virology* **2001**, 22, 73-89.

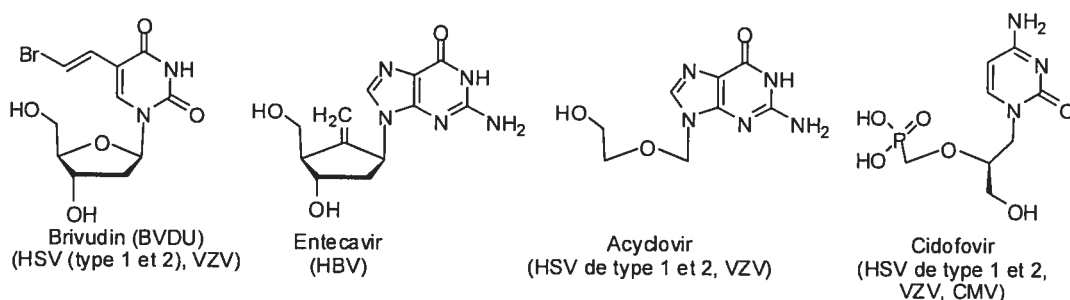
²³ De Clercq, E.; Holy, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 928.

²⁴ De Clercq, E. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, 47, 155.

chaîne.²² Notons que les analogues en série L, L-3TC et L-FTC, inhibent aussi très efficacement la transcriptase inverse du HBV.²²

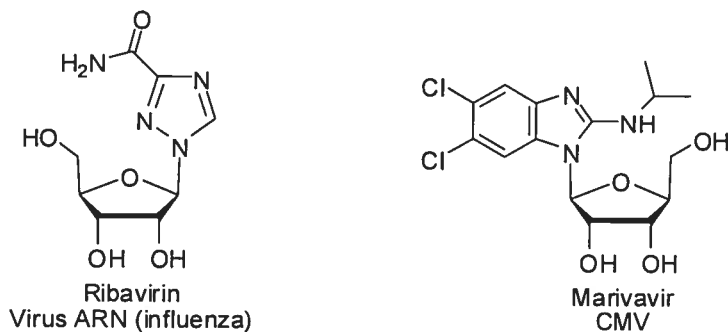
L'ADN polymérase virale est une autre enzyme importante qui peut être ciblée pour contrôler la prolifération de certains virus à ADN, comme le HSV (type 1 et 2), le HBV, le VZV (Varicella-Zoster) et le CMV. La Brivudin et l'Entecavir inhibent cette enzyme tout comme les analogues acycliques (Acyclovir et Cidofovir), qui sont également des terminateurs de chaîne efficaces (Figure 6).^{22,23}

Figure 6. Analogues de nucléosides inhibiteurs de l'ADN polymérase virale^{22,23}



Finalement, mentionnons la Ribavirin, un analogue triazole qui possède un spectre d'activité relativement large contre les virus ARN et ADN, incluant l'influenza (A et B), les arénavirus et les virus du système respiratoire (RSV); ainsi que la Marivavir, un analogue en série L actif contre le CMV.²²

Figure 7. La Ribavirin et la Marivavir²²



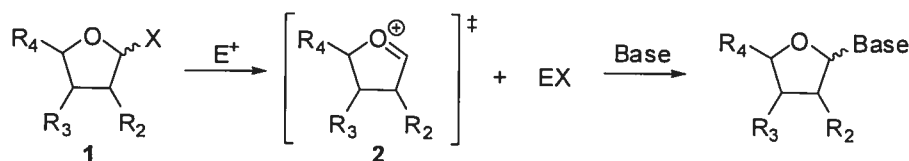
1.2 Méthodes connues pour la synthèse d'analogues de nucléosides

L'intérêt biologique important des analogues de nucléosides, autant comme agents anti-cancers que comme agents antiviraux, a stimulé l'élaboration de diverses méthodes de synthèse qui peuvent être regroupées dans deux catégories principales, soit les approches convergentes et les approches divergentes.²⁵

Approches convergentes :

Dans l'approche convergente, la base azotée est introduite sur un dérivé de sucre au cours de la synthèse. Cette stratégie offre une plus grande polyvalence, mais nécessite le développement de méthodes pour contrôler la stéréochimie du lien glycosidique. Dans la majorité des exemples rapportés,²⁶ la base est introduite en fin de séquence, sur un sucre déjà formé et fonctionnalisé. L'activation d'un groupement partant (X, adduit 1) en position anomérique par un électrophile génère l'intermédiaire oxocarbénium 2 sur lequel la base vient s'additionner (Schéma 2).

Schéma 2. Approche convergente – introduction de la base azotée sur un sucre préformé

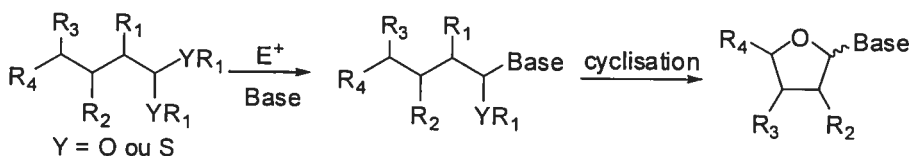


Notre laboratoire a développé une variante intéressante de cette approche. La base est introduite diastérosélectivement sur un substrat acyclique qui est subséquemment cyclisé (Schéma 3).

²⁵ Liotta, D.C.; El-Kattan, A.; Hager, M.W.; Wilson, L.J. *Synthesis* **1995**, 1465.

²⁶ Vorbrüggen, H.; Ruh-Pohlenz, C. dans *Organic Reactions*; Paquette, L.A., et col., Eds.; John Wiley & Sons: New York, **2000**; Vol. 55, pp 3-111.

Schéma 3. Approche convergente : Introduction de la base azotée sur un substrat acyclique



Cette stratégie originale a l'avantage de donner une grande flexibilité quant au choix des substrats de départ qui peuvent être générés par l'ensemble des méthodes de synthèses acycliques énantiosélectives et diastéréosélectives. Hormis un exemple rapporté par Liotta pour la synthèse de l'AZT,²⁷ on ne retrouve pas d'autres exemples dans la littérature de cette stratégie de synthèse.

Approches divergentes :

L'approche divergente consiste à transformer un nucléoside naturel pour obtenir l'analogue désiré. Cette approche offre l'avantage que la stéréochimie du lien glycosidique n'a pas à être contrôlée puisqu'elle est déjà fixée sur le produit de départ, ce qui peut permettre, comme nous allons le voir dans la prochaine section, l'obtention efficace de certains analogues de 2'-déoxynucléosides. En contrepartie, cette stratégie n'offre pas beaucoup de flexibilité puisque le *pool* de nucléosides naturels est relativement limité et de nombreux analogues de nucléosides comportent des bases non naturelles.

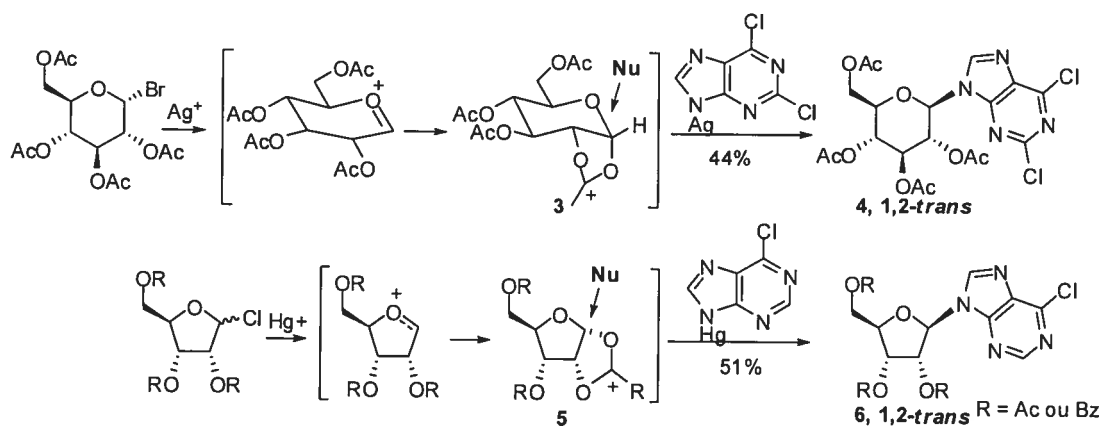
²⁷ Liotta, D.C.; Hager, M.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5117.

1.2.1 Méthodes de synthèse convergentes connues pour les analogues de nucléosides ARN

1.2.1.1 Analogues de nucléosides 1,2-*trans*

Le principal défi dans l'approche convergente est le contrôle de la stéréochimie du lien entre le donneur glycosyle et la base azotée. Dans le contexte de la synthèse d'analogues de nucléosides de type 2'-oxynucléoside, un contrôle 1,2-*trans* peut être efficacement obtenu en installant un groupement acétate ou benzoate sur le groupement alkoxy en position C2' (Schéma 4). Une fois le centre anomérique activé par l'électrophile sous la forme d'un oxocarbenium endocylique (**3** ou **5**), le groupement ester participe à la formation d'un intermédiaire bicyclique qui masque la face inférieure du dérivé de sucre, ce qui favorise une attaque du nucléophile par la face supérieure pour conduire aux nucléosides β (Schéma 4).

Schéma 4. Réaction de couplage sel-métal^{29a et b}



Cet intermédiaire a d'abord été proposé par Isbell,²⁸ puis ensuite supporté par les travaux Winstein²⁹ et ses collaborateurs, pour rationaliser la glycosylation d'halogénures pyranosides ou furanosides de sucres α ou β par différents nucléophiles, notamment

²⁸ Isbell, H.S. *Ann. Rea. Biochem.* **1940**, 9, 65.

²⁹ Winstein, S.; Buckles, R.E. *J. Amer. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2780. b) Winstein, S.; Hess, H.O.; Buckles, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2796.

pour l'addition de bases azotées en présence de métaux lourds (Ag, Hg) (Schéma 4).³⁰ Les rendements plutôt modestes résulteraient de la faible solubilité de ces bases azotées dans le milieu réactionnel d'où l'intérêt d'employer des bases azotées silylées.²⁶ Ces dernières, à la fois plus solubles et nucléophiles, s'additionnent à des donneurs glycosyles comportant un groupement libérable ester en position anomérique. Dans l'acétonitrile, ces groupements sont activés efficacement par des acides Lewis de titane ou d'étain (TiCl₄ et SnCl₄),²⁶ tandis que dans des solvants moins polaires, tels que CH₂Cl₂ ou ClCH₂CH₂Cl, l'acide de Lewis de choix est le TMSOTf (conditions de Vorbrüggen).³¹ L'un et l'autre de ces modes d'activation génèrent des distributions de régioisomères très différentes lorsque la base silylée comporte plus d'un azote nucléophile (Tableau 1).

Tableau 1. Réaction entre le *N*²-acétylguanine silylée et des ribofuranosides protégés³²

Substrat	Acide de Lewis	Solvant	T (°C)	Produits (N7 : N9)	Rdt (%)
1 7, R = Bz	SnCl ₄	MeCN	25 (4 h)	3 : 1	81 ^{32a}
2 7, R = Bz	TMSOTf	ClCH ₂ CH ₂ Cl	84 (1.5 h)	1 : 6	79 ^{32b}
3 7, R = Bz	TMSOTf	ClCH ₂ CH ₂ Cl	84 (6h)	1 : 12	88 ^{32b}
4 7, R = Bz	TMSOTf	Toluène	111 (6h)	1 : 16	99 ^{32b}
5 8, R = Ac	SnCl ₄	MeCN	25 (4 h)	95 : 1	78 ^{32a}

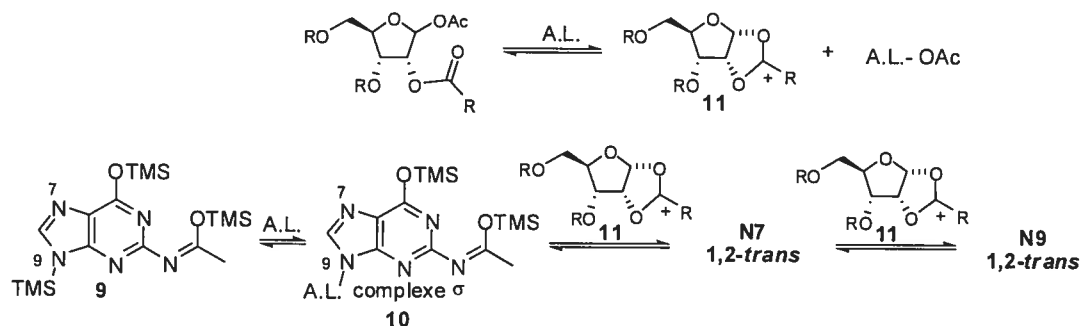
³⁰ a) Fisher, E.; Helferich, B. *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 210. b) Watanabe, K.A.; Hollenberg, D. H.; Fox, J.J. *Nucleosides and Nucleotides* **1974**, *1*, 1.

³¹ Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K.; Bennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1234.

Par exemple, le couplage de la *N*²-acétylguanine silylée (9) au ribofuranoside 7 génère majoritairement les régioisomères N7 et N9 avec un rapport N7:N9 de 3 :1 dans l'acétonitrile en présence de SnCl₄ (entrée 1, Tableau 1). Par ailleurs, l'utilisation de TMSOTf dans le dichloroéthane mène à un rapport inversé de 1:6 (entrée 2, Tableau 1).³² Le régioisomère N9 est favorisé de manière encore plus prononcée avec des temps de réaction plus longs et lorsque la réaction est effectuée à plus haute température dans le toluène (entrées 3 et 4, Tableau 1).^{32b}

Ces différentes tendances de sélectivités découleraient de deux facteurs principaux : l'affinité de l'acide Lewis pour la base silylée et le contrôle cinétique versus thermodynamique de la stéréosélectivité de la réaction.²⁶ Le SnCl₄ et le TiCl₄, par exemple, sont des acides de Lewis qui démontrent une grande affinité pour l'azote N9, plus nucléophile et moins encombré, avec lequel ils forment un complexe σ fort (Schéma 5).²⁶ Ce site nucléophile serait donc masqué et l'attaque par l'azote N7 sur l'intermédiaire 11 serait prédominante.

Schéma 5. Lien sigma et équilibre thermodynamique entre les régioisomères N⁷ et N⁹.²⁶



La proportion dans le mélange réactionnel de ce régioisomère N9 augmenterait au cours du temps grâce à un équilibre thermodynamique par l'intermédiaire oxonium bicyclique 11 (entrées 2 et 3, Tableau 1). Puisque cet intermédiaire est relativement plus haut en

³² a) Garner, P.; Ramakanth, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1294. b) Li, N.-S.; Piccirilli, J.A., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4018.

énergie avec R = Me qu'avec R = Ph (un substituant aromatique qui délocalise efficacement les charges positives par résonance), les groupements acétates ralentissent significativement la vitesse d'équilibre et le régioisomère cinétique N7 est isolé très majoritairement (entrées 1 vs 5, Tableau 1).³²

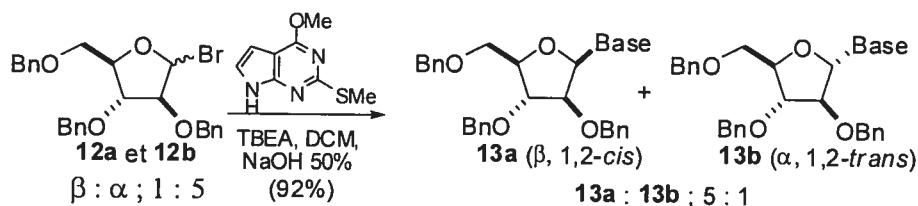
Contrairement aux acides de Lewis de titane et d'étain, TMSOTf forme des liens sigma plutôt faibles avec la base silylée, ce qui conduit à la formation majoritaire du régioisomère-N9 (entrées 2, Tableau 1).²⁶ On favorise de façon encore plus prononcée la formation de ce régioisomère thermodynamique avec des temps de réaction plus longs et en exécutant la réaction dans un solvant avec un point d'ébullition plus élevé (entrées 3 et 4, Tableau 1).²⁶

1.2.1.2 Analogues de nucléosides 1,2-*cis*

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les analogues de nucléosides 1,2-*cis*, par exemple en série arabinose (voir section 1.1.2, Ara-C et Fludarabine), ont une importance biologique et médicinale très importante. Ces derniers n'ont toutefois pas reçu autant d'attention de la part des chimistes organiciens que les nucléosides 1,2-*trans* et les voies développées pour leur synthèse ne sont pas aussi générales et efficaces.

On rapporte des exemples de déplacement S_N2 d'halofuranoses 1,2-*trans* par des bases azotées naturelles ou modifiées (Schéma 6).^{33,34}

Schéma 6. Synthèse de nucléosides 1,2-*cis* via un déplacement S_N2 d'halofuranoses³³



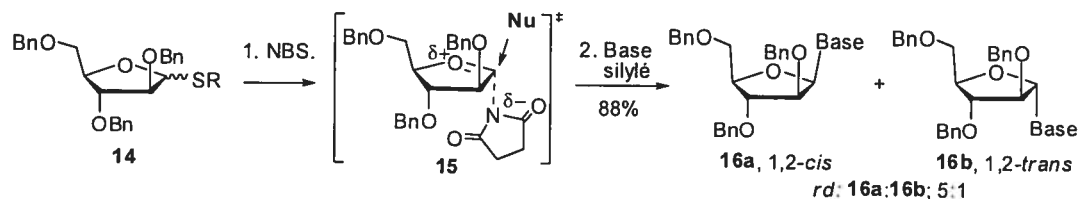
³³ Seela, F.; Winkeler, H.-D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 226-230.

³⁴ Glaudemans, C.P.J.; Fletcher, H.G. *J. Org. Chem.* **1964**, *28*, 3004.

Par contre, l'obtention de ces halogénures avec la configuration 1,2-*trans* nécessaire n'est pas toujours possible et, comme nous allons le voir plus en détail dans la section 6.1, ces adduits tendent à s'anomériser spontanément dans le mélange réactionnel. Cette anomérisation peut mener à la formation de mélange de produits avec des sélectivités différentes de celles escomptées par un déplacement S_N2 .

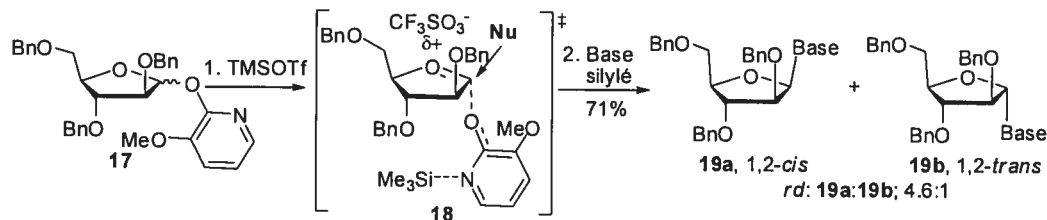
D'autres groupes relatent la synthèse stéréosélective de nucléosides 1,2-*cis* par l'addition de bases silylées pyrimidines sur des thioglycosides activés par la *N*-bromosuccinimide (Schéma 7).³⁵ La diastéréosélectivité est rationalisée par une attaque nucléophile pseudo S_N2 sur la paire d'ions **15**, où l'anion succinimide se place en relation 1,2-*trans* avec le groupement alkoxy en C2 pour minimiser l'encombrement stérique et le développement de répulsion électrostatique.³⁵

Schéma 7. *N*-glycosylation de thioglycosides promue par la *N*-bromosuccinimide³⁵



L'activation basée sur le concept d'activation à distance, proposée par le professeur Hanessian,³⁶ d'un groupement 3-méthoxy-2-pyridyloxy (MOP, **17**) en position anomérique de furanosides génère également majoritairement les nucléosides 1,2-*cis* (Schéma 8).

Schéma 8. *N*-glycosylation avec un groupement MOP activé par le TMSOTf³⁶



³⁵ Sugimura, H.; Muramoto, I.; Nakamura, T.; Osumi, K. *Chem. Lett.* **1993**, 169.

³⁶ Hanessian, S.; Condé, J.J.; Lou, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5865-5868.

Le groupement partant est activé à l'aide de TMSOTf en présence de bases silylées. Cette stratégie fonctionne également très bien avec des groupements 2-thiopyridylcarbonate (TOPCAT) activés avec AgOTf.³⁶ Un intermédiaire de type paire d'ions **18**, similaire à **15** (Schéma 7), est invoqué pour expliquer les sélectivités obtenues. Notons qu'en série ribose, le nucléoside 1,2-*cis* est formé exclusivement, et ce même avec la 6-chloro adénine, une base purine.³⁶

1.2.1.3 Analogues de nucléosides C2'-déoxy

La *N*-glycosylation de dérivé C2'-déoxy conduit généralement à des mélanges d'anomères difficilement séparables.³⁷ Ces résultats ne sont pas surprenants puisque ce type de précurseur ne comporte pas de groupement voisin (en C2') capable d'influencer la stéréochimie de la liaison glycosidique (induction-1,2). Afin de contourner ce problème, des stratégies alternatives ont été développées pour l'introduction sélective de la base azotée.

Une première stratégie consiste à d'abord profiter de l'assistance anchimérique d'un groupement ester en C2', ce qui génère une relation 1,2-*trans* à l'introduction de la base (voir section 1.2.1.1), et ensuite de déoxygéner à cette position (Schéma 9). La déprotection des groupements esters est effectuée en conditions basiques et on installe sélectivement un groupement silylé bifonctionnel à l'aide de (*i*-Pr₂SiCl)₂O sur les alcools en C3' et C5' pour former **20** (Schéma 9). La position C2' est déoxygénée en conditions radicalaires par une réaction de Barton pour conduire au 2'-déoxynucléoside **22** (Schéma 9).^{38,39} Une variante de cette stratégie consiste à installer en C2' du composé **20** un groupement tosylate que l'on réduit en présence de Li(HBEt₃) pour générer **22**.⁴⁰

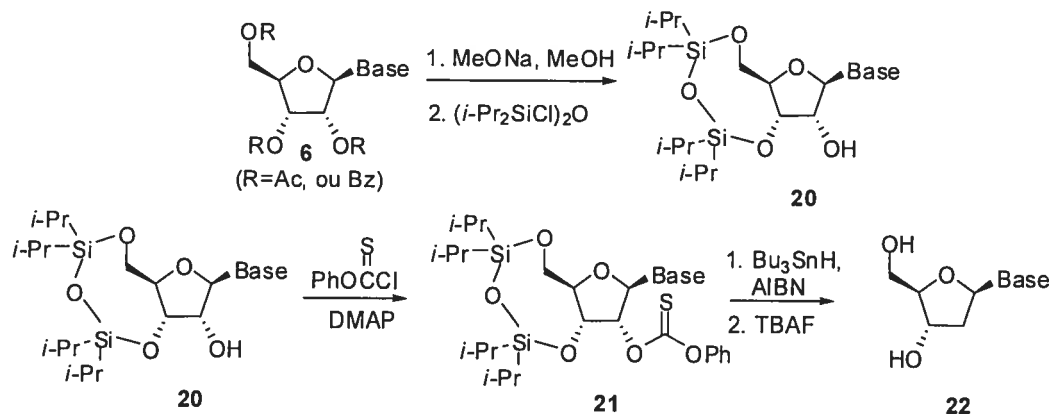
³⁷ Vorbruggen, H.F. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 509.

³⁸ Markiewicz, W.T. *J. Chem. Res., Synop.* **1979**, 24.

³⁹ Robins, M. J.; Wilson, J.S.; Hansske, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059.

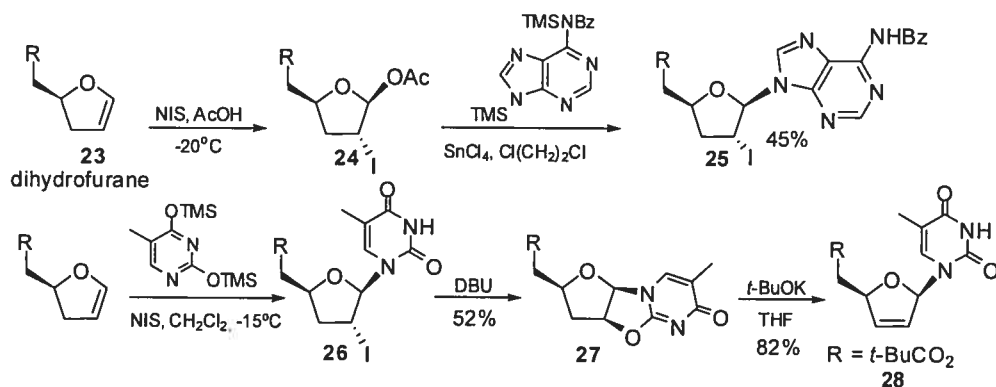
⁴⁰ De Clercq, E.; Inoue, I.; Kondo, K. EP 381335, 1990 [*Chem. Abstr.* 1991, 114, 122980n.]

Schéma 9. Synthèse d'analogues de nucléosides 2'-déoxy³⁸



D'autres stratégies impliquent l'usage en C2' d'un groupement directeur aisément clivable. Par exemple, l'iodination du dihydrofurane **23** en présence de NIS conduit à un mélange de 14 : 1 d'iodoacétate **24** et de son épimère, lesquels peuvent ensuite être directement et sélectivement *N*-glycolysés en présence de SnCl₄ et d'adénine persilylée pour conduire à **25** avec un rendement combiné de 45% (Schéma 10).⁴¹

Schéma 10. Synthèse de 2'-iodo-2'-déoxy nucléosides et de 2',3'-didéhydronucléoside par l'iodination de dihydrofuranes⁴¹



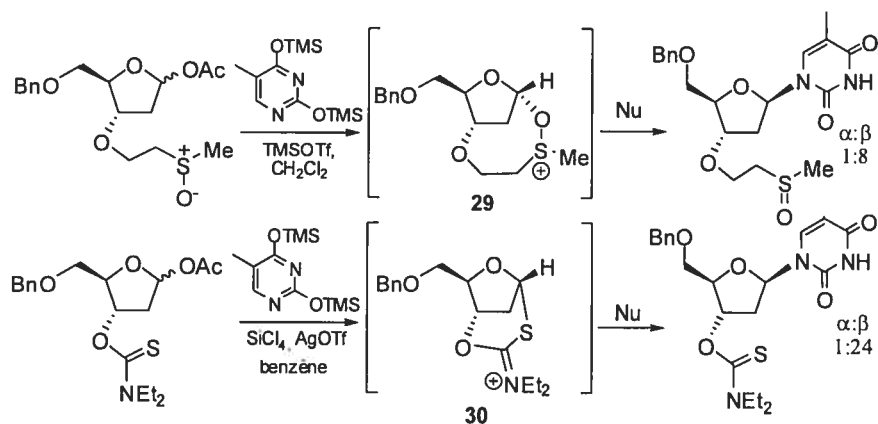
Par un processus analogue, mais en présence de thymine silylée, on génère le 2'-iodo-nucléoside **26** (Schéma 10). Le traitement de cet iodure avec DBU génère le 3'-

⁴¹ Kim, C.U.; Misco, P.F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5733.

anhydronucléoside **27** qui est converti en 2',3'-didéhydronucléoside **28** en présence de *tert*-butoxyde de potassium.

Lorsque le groupement en C3' se retrouve du côté opposé au lien anomère désiré, il est possible d'employer certains groupements pour contrôler l'issue stéréochimique de la glycosylation par assistance anchimérique éloignée (Schéma 11).

Schéma 11. *N*-glycosylation assistée par le groupement en C3',^{42,43}



Comme pour l'assistance du groupement en C2', le groupement libérable est activé par un acide de Lewis pour former, après la participation du groupement en C3', un intermédiaire bicyclique (tel que **29** et **30**) encombrant la face d'attaque inférieure du cycle (Schéma 11).^{42,43} L'emploi d'un groupement (méthylsulfinyl) éthyl conduit à des ratios de 8:1,⁴² alors qu'un groupement thiocarbamate offre des ratios de 24 :1, toujours en faveur du produit β.⁴³

L'approche synthétique par déplacement S_N2 d'halofuranoses, précédemment décrite pour la synthèse de nucléosides 1,2-*cis* (Schéma 6), s'applique à la synthèse de 2'-déoxy nucléosides. Les conditions réactionnelles doivent cependant être optimisées de façon encore plus précise pour minimiser l'anomérisation des halofuranoses de départ (section

⁴² Okauchi, T.; Kubota, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1989**, 801.

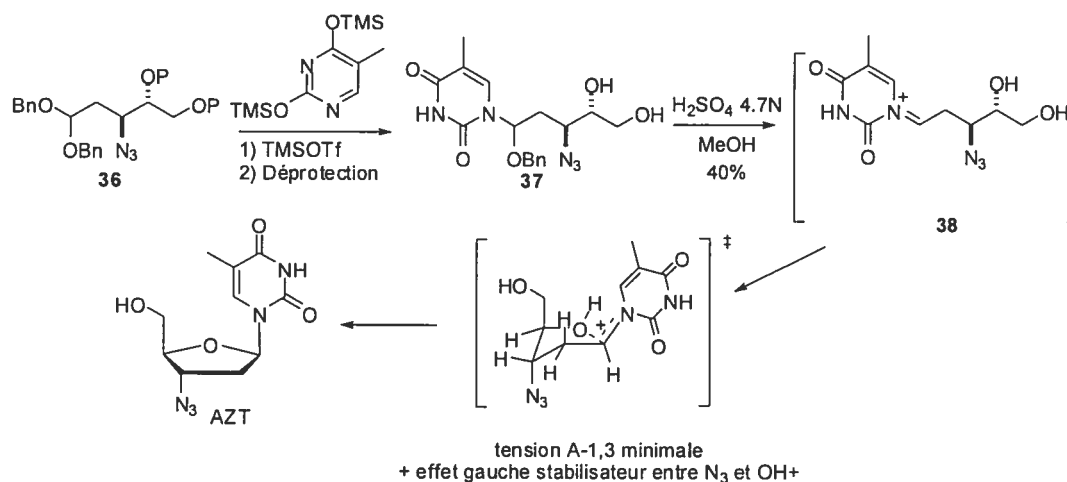
⁴³ Mukaiyama, T.; Hirano, N.; Nishida, M.; Uchiro, H. *Chem. Lett.* **1996**, 99.



certain proportion de **35**. La conversion de **34** vers **35** est complétée par un traitement en conditions basiques (Schéma 13).⁴⁵

L'approche de Liotta,²⁷ présentée au Schéma 14, contraste avec celles précédemment décrites. Le contrôle de la stéréochimie du centre anomérique est obtenu lors de la cyclisation des épimères au centre aminal du composé acyclique **37**, généré par l'introduction de la base azotée sur l'acétal **36**. L'auteur invoque un état de transition impliquant l'intermédiaire iminium **38** (intermédiaire commun au deux épimères de **37**) qui serait favorisé par un effet gauche stabilisateur entre les groupements $-N_3$ et $-OH(+)$ et par une minimisation de la tension allylique-1,3 pour conduire à l'analogue de nucléoside β .²⁷

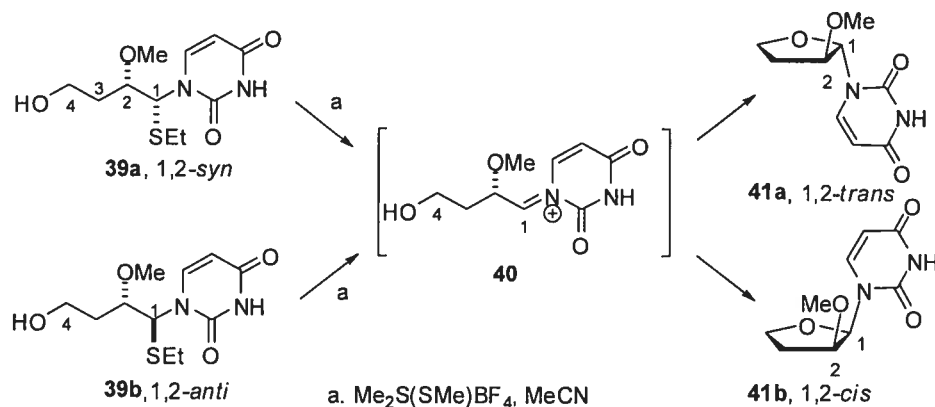
Schéma 14. Synthèse de l'AZT par une approche acyclique²⁷



1.3 Approche acyclique diastéréosélective pour la synthèse d'analogues de nucléosides: cyclisation intramoléculaire de thioaminals

Inspiré par l'approche de Liotta,²⁷ présentée au Schéma 14 de la section précédente, notre laboratoire a voulu explorer des stratégies impliquant l'attachement de la nucléobase en C1 d'un intermédiaire acyclique qui serait ensuite cyclisé pour former un cycle tétrahydrofurane. Pour tenter d'améliorer les rendements plutôt faibles rapportés par Liotta (40%), probablement attribuables aux conditions très acides utilisées, et afin d'étendre cette stratégie à la synthèse d'analogues de type 2'-oxynucléosides (tels que **41a** et **41b**), nous avons d'abord étudié la cyclisation de thioaminals (voir **39a** et **39b**, Figure 8).⁴⁶ En remplaçant l'oxygène par le soufre, un atome mou,⁴⁷ nous avons présumé qu'une activation chimiosélective du centre acétal serait possible sous des conditions plus douces que celles employées par Liotta et ce, sans affecter les fonctionnalités dures (alkoxy, amines, carbonyles)⁴⁷ présentes sur les précurseurs.⁴⁸ Une fois activé par l'agent électrophile, le thioéther en C1' serait également déplacé intramoléculairement par le groupement alcool en C4' (cyclisation C4'→C1').

Figure 8. Cyclisation C4'→C1' de thioaminals : Mécanisme hypothétique S_N1



⁴⁶ a) Premiers exemples de synthèse de thioaminals acycliques: Wolfrom, M.L.; McWain, P.; Thompson A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3549. b) Synthèse d'un nucléoside à partir d'un dithioacétal: Pedersen C.; Fletcher, H.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5210. c) Horton, D. *Pure & Appl. Chem.* **1975**, 42, 1301.

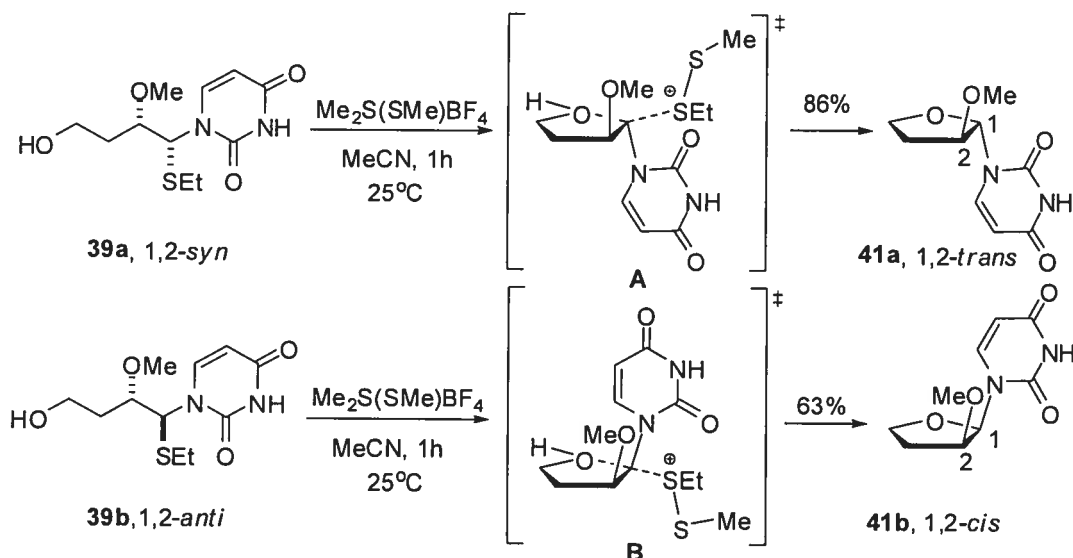
⁴⁷ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 85, 3533.

⁴⁸ Exemple de cyclisation d'un thioaminal acyclique: Hanessian, S.; Dixit, D.M.; Liak T.J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, 53, 129.

Le premier mécanisme envisagé pour cette réaction consistait en une cyclisation S_N1 impliquant un intermédiaire de type iminium **40**, commun au thioaminals **39a** et **39b** (Figure 8). Différentes interactions stériques et stéréoélectroniques, non tributaires de la stéréochimie des thioaminals de départ, auraient alors contrôlé l'issue stéréochimique de la réaction.

Toutefois, Isabelle Thumin a démontré que l'activation du thioaminal **39a** (1,2-*syn*) avec $\text{Me}_2\text{S}(\text{SMe})\text{BF}_4$ (DMTSF)⁴⁹ conduit exclusivement au nucléoside **41a** (1,2-*trans*), alors que l'activation de thioaminal **39b** (1,2-*anti*), dans ces mêmes conditions, génère le nucléoside **41b** (1,2-*cis*) (Schéma 15).⁵⁰

Schéma 15. Cyclisation $\text{C4}' \rightarrow \text{C1}'$ de thioaminals : Mécanisme S_N2 observé⁵⁰



Ces résultats montrent que la cyclisation procède selon un déplacement de type S_N2 intramoléculaire (voir états de transition **A** et **B**, Schéma 15) stéréospécifique plutôt que par un mécanisme S_N1 tel que proposé lors de la cyclisation d'aminals 2'-déoxy par Liotta²⁷ (Schéma 14). Ce type de réactivité à un centre acétal est très inusité et aucun

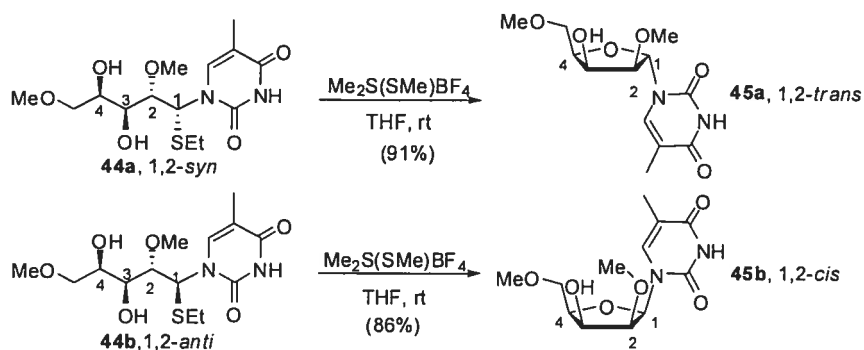
⁴⁹ Trost, B.M.; Murayama, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6529.

⁵⁰ Guindon, Y.; Gagnon, M.; Thumin, I.; Chapdelaine, D.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 241-244.

autre exemple de ce type de processus n'a été rapporté dans la littérature à notre connaissance.

Par la suite, Marc Gagnon, un étudiant à la maîtrise dans notre laboratoire, a préparé et cyclisé différents thioaminals substitués en C4' pour générer les analogues de nucléosides correspondants. Par exemple, l'activation du diastéréoisomère **44a** génère le nucléoside attendu **45a** (1,2-*trans*), tandis que l'activation **44b** permet l'obtention du nucléoside **45b** (1,2-*cis*), un nucléoside dont tous les substituants se retrouvent du même côté du cycle tetrahydrofurane (Schéma 16).⁵⁰ Ces résultats montrent que ce processus de cyclisation de type S_N2 est robuste et applicable à la synthèse de nucléosides avec un encombrement stérique important entre les différents substituants du cycle.

Schéma 16. Cyclisation C4'→C1' de thioaminals substitués en C4',⁵⁰



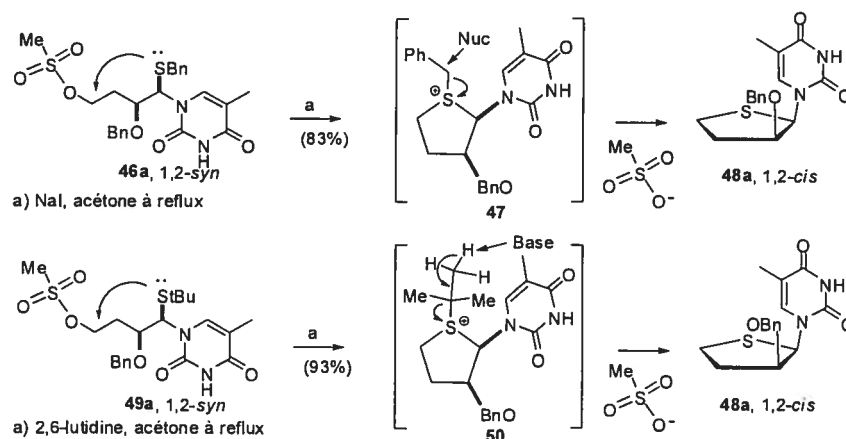
L'importance biologique d'analogues de type 4'-thionucléoside⁵¹ (tels que **48a**), nous a incité à tenter un autre mode de cyclisation employant comme nucléophile le groupement thioéther en C1' du thioaminal pour le déplacement intramoléculaire d'un groupement partant en position C4' (cyclisation C1'→C4') (Schéma 17). Le Dr Chapdelaine a réussi à appliquer avec succès cette stratégie en installant un groupement mésylate en C4' d'aminals S-benzylés et *S-t*-butylés (tels que **46a** et **49a**) (Schéma 17).⁵² L'aminal *S*-benzylé (**46a**) cyclise à reflux dans l'acétone en présence de NaI,

⁵¹ a) Dyson, M.R.; Coe, P.L.; Walker, R.T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2782. b) Hancox, E.L.; Connolly, B.A.; Walker, R.T. *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 3485.

⁵² Dr Daniel Chapdelaine, études postdoctorales, non-publiées, IRCM.

alors que l'aminale *S*-*t*-butylé (**49a**) cyclise à reflux dans l'acétone en présence de 2,6-lutidine. Un dégagement d'halogénure benzylique⁵³ ou d'isobutène⁵⁴ des intermédiaires présumés sulfonium benzylés et *tert*-butylés (**47** et **50**) facilite vraisemblablement la déalkylation du soufre, et par le fait même, la cyclisation de type C1'→C4'.

Schéma 17. Cyclisation C1'→C4' de thioaminals pour générer des 4'-thionucléosides⁵²



En résumé, ces deux modes de cyclisation de thioaminals acycliques offrent un nouveau paradigme pour la synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides. Nous avons démontré que la stéréochimie en C1 d'un thioaminal acyclique peut être maintenue (cyclisation C1'→C4') ou inversée (cyclisation C4'→C1'). Ainsi, plutôt que de chercher à contrôler la stéréochimie du lien glycosidique à l'étape de cyclisation, le défi de cette approche consiste à générer stéréosélectivement le précurseur thioaminal. Les travaux préliminaires d'Isabelle Thumin indiquaient que l'addition d'une base azotée à des dithioacétals conduit majoritairement au thioaminal 1,2-*syn*, une tendance ensuite confirmée par Marc Gagnon dans une étude avec des composés modèles à laquelle j'ai contribué avec Michel Boisvert, un étudiant au baccalauréat en stage dans notre laboratoire. Ces différents travaux sur l'addition diastéréosélective de bases azotées sur des dithioacétals sont présentés de façon exhaustive au Chapitre 2.

⁵³ a) Harness, J.; Hughes, N. A. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1971**, 811. b) Lépine, C.; Roy, C.; Delorme, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1843. c) Dyson, M.R.; Coe, P.L.; Walker, R.T. *Carbohydr. Res.* **1991**, 216, 237.

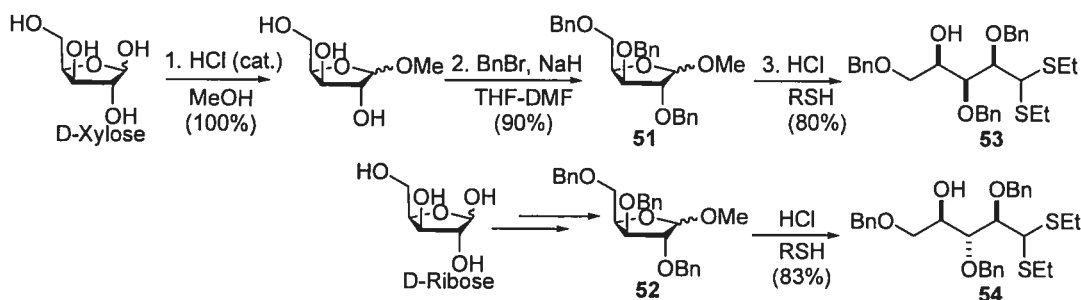
⁵⁴ Miller, J.A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10099.

1.3.1 Étude de la généralité de la stratégie de synthèse de nucléosides et de 4'-thionucléosides par la cyclisation de thioaminals

Afin de s'assurer que des facteurs stériques et stéréoélectroniques n'influencent pas la généralité de cette nouvelle stratégie de synthèse de nucléoside basée sur la cyclisation de thioaminals, nous nous sommes donnés comme objectif de générer tous les diastéréoisomères furanosides et 4'-thiofuranosides (séries *xylo*, *ribo*, *arabino*, *lyxo*).

Pour ma part, j'ai étudié les nucléosides dérivés du xylose et du ribose. La séquence de synthèse débute par une protection de la position anomérique du D-xylose en conditions acides dans le méthanol, suivie d'une benzylation des groupements alcools en présence de NaH et de bromure de benzyle dans un mélange THF : DMF (9:1). La réaction de Fischer est ensuite appliquée au méthylfuranoside **51** pour générer le dithioacétal **53**.⁵⁵ Cette voie de synthèse donne également accès au dithioacétal **54** avec des rendements similaires à partir du D-ribose (Schéma 18).

Schéma 18. Synthèse des dithioacétals **53** et **54** à partir du xylose et du ribose

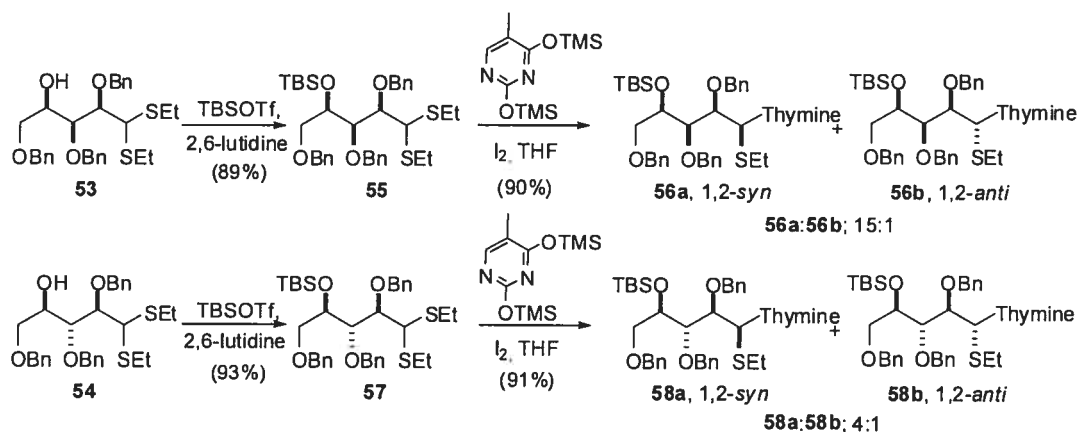


La protection des alcools en C4 des adduits **53** et **54**, effectuée en présence de TBSOTf et de 2,6-lutidine, conduit aux produits silylés **55** et **57** (Schéma 19). L'addition d'iode et de thymine silylée à ces derniers dans le THF génère les thioaminals **56a;56b** et **58a;58b** avec des *rd* 1,2-*syn*:1,2-*anti* de 15:1 et de 4:1, respectivement. Cet écart de sélectivité, découlant de la stéréochimie relative entre les centres C2 et C3, suit une

⁵⁵ a) Wirsching, J.; Voss, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 691.

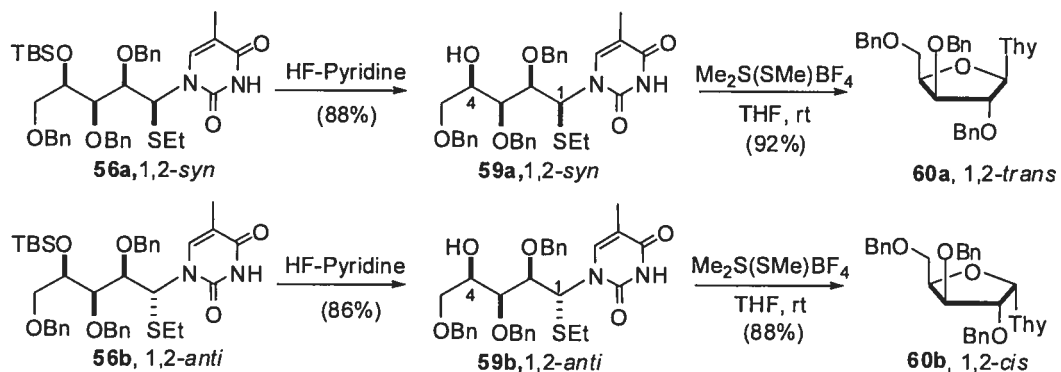
tendance générale que nous observons pour le couplage de base silylées avec ce type d'adduit et elle sera analysée de façon étendue au Chapitre 2.

Schéma 19. Couplage de la thymine persilylée en présence d'iode sur les dithioacétals **55** (en série *xylo*) et **57** (en série *ribo*)



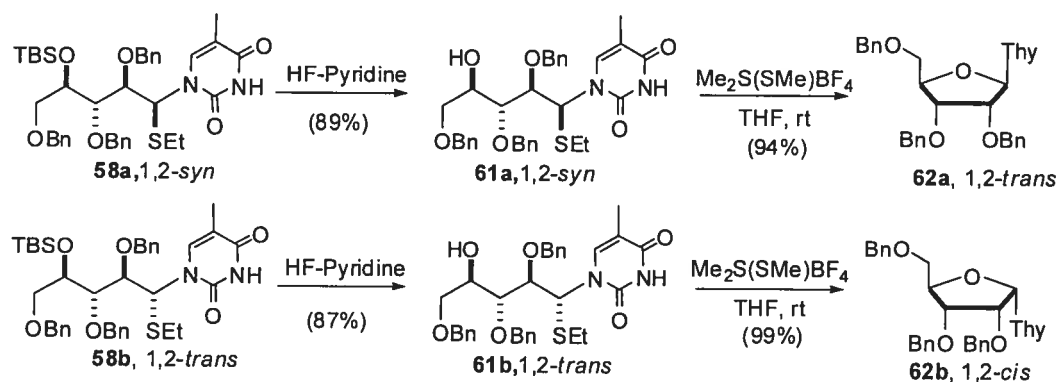
Les thioaminals **56** 1,2-*syn* et 1,2-*anti* obtenus s'avèrent séparables par chromatographie sur silice, ce qui a permis d'étudier séparément la cyclisation de **56a** et **56b**, une fois les groupements silylés déprotégés en présence de HF-Pyridine pour former **59a** et **59b** (Schéma 20).

Schéma 20. Synthèse de nucléosides par la cyclisation C4'→C1' des thioaminals **59a** et **59b** (en série *xylo*)



En traitant ces derniers avec du DSTF (1.2 équiv.) dans le THF, on obtient stéréospécifiquement par une cyclisation C4'→C1' les xylonucléosides **60a** (1,2-*trans*) dans un rendement de 92% et **60b** (1,2-*cis*) dans un rendement de 88%. Tandis que la cyclisation C4'→C1' des thioaminals **61a** et **61b**, obtenus séparément par la déprotection de **58a** et **58b**, génère de façon tout aussi efficace les ribonucléosides **62a** (1,2-*trans*) et **62b** (1,2-*cis*) (Schéma 21).

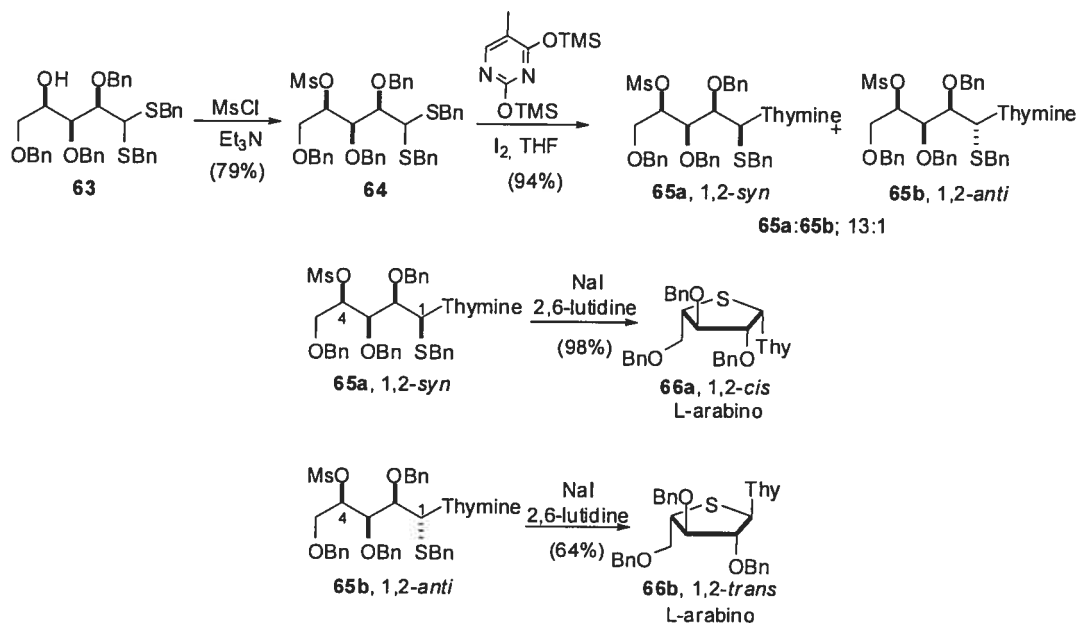
Schéma 21. Synthèse de nucléosides par la cyclisation C4'→C1' des thioaminals **61a** et **61b** (en série *ribo*)



Ces résultats de cyclisation en série *ribo* et *xylo* complètent bien l'étude entreprise par le Dr Chapdelaine⁵² à partir des *S*-benzyle-*N*-thymidine aminals **65a** et **65b** pour former des 4'-thionucléosides par une cyclisation C1'→C4' dans la pinacolone en présence de NaI (Schéma 22). Les précurseurs de la cyclisation sont obtenus dans des *rd* de 13:1 en couplant la thymine silylée en présence d'iode avec **64**, généré par l'installation d'un groupement mésylate sur l'alcool en C4 de **63**. Ce dernier provient du méthylfuranoside **52** obtenu par la réaction de Fischer en présence de benzylthiol (R = Bn, Schéma 18).

Ce type de cyclisation C1'→C4' maintient l'intégrité chirale du centre thioaminal. En effet, le composé majoritaire 1,2-*syn* (**65a**) conduit donc au 4'-thionucléoside de géométrie 1,2-*cis* (**66a**), tandis que le composé minoritaire 1,2-*anti* (**65b**) cyclise pour donner le 4'-thionucléoside de géométrie 1,2-*trans* (**66b**). Puisque le centre en C4' est inversé dans le processus de cyclisation, ces thioaminals dérivés du xylose génèrent les 4'-thionucléosides en série *L-arabino*.

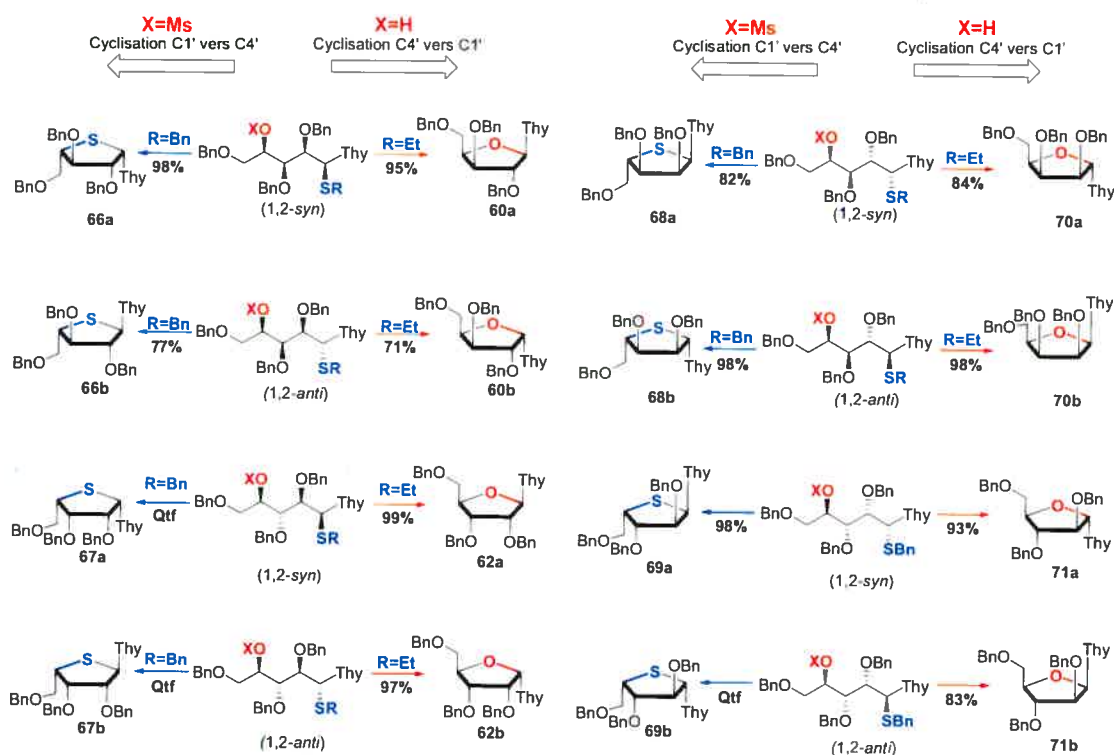
Schéma 22. Synthèse de L-4'-thionucléosides par une cyclisation C1'→C4' des thioaminals **65a** et **65b** (en série *xylo*)⁵²



1.3.2 Résumé de l'étude de cyclisation des différents thioaminals en série *xylo*, *lyxo*, *ribo* et *arabino* par les modes C1'→C4' et C4'→C1'

Les séquences réactionnelles présentées à la section précédente conduisent également très efficacement aux 4'-thionucléosides dans les séries *lyxo*, *ribo* et *xylo* par le mode de cyclisation C1'→C4' (travaux de Daniel Chapdelaine et de Benoit Cardinal-David) et aux nucléosides en série *lyxo* et *arabino* par le mode de cyclisation C4'→C1' (travaux de Benoit Cardinal-David). La Figure 9 résume l'ensemble de ces travaux dans les quatre séries (*xylo*, *ribo*, *lyxo* et *arabino*) pour générer tous les diastéréoisomères possibles d'analogues furanosides et thiofuranosides.

Figure 9. Résumé de l'étude de cyclisation par les modes C1'→C4' et C4'→C1'⁵⁴



⁵⁴ Chapdelaine, D; Cardinal-David, B.; Prévost, M.; Gagnon, M.; Thumin, I.; Guindon, Y. (2007) « Stereoselective synthesis of nucleosides and 4'-thioanalogs. In search of a New Paradigm », en préparation.

1.3.3 Perspectives de recherches

Les deux modes de cyclisation testés dans cette étude démontrent qu'il est possible de s'appuyer sur la stéréochimie en C1 d'un précurseur acyclique comportant une base azotée pour générer stéréosélectivement des analogues de nucléosides. La possibilité de générer deux types de nucléosides à partir d'un même intermédiaire est un avantage intéressant sur le plan de la diversité chimique. Ces résultats très probants, nous ont incités à étudier le mécanisme de l'induction asymétrique générée par l'attaque d'une base azotée sur un dithioacétal activé (Chapitre 2) et de rechercher des méthodes alternatives pour former ces précurseurs de cyclisation très polyvalents. En ce sens, une étude d'ouverture d'acétals chiraux qui vise à former des analogues de nucléosides 2'-déoxy est présentée au Chapitre 3. Nous avons également fait l'étude d'autres intermédiaires acycliques acétals pour générer des analogues de nucléosides portant des bases modifiées triazoles (Chapitre 4) et des analogues 1,2-*cis* (Chapitre 5). Finalement, le dernier Chapitre de cet ouvrage (Chapitre 6) décrira une méthode de *N*-glycosylation de lactols par une activation employant le Me₂BBr qui conduit très sélectivement à des analogues de nucléosides 1,2-*cis* en série D à partir de sucres naturels.

Chapitre 2.

Étude modèle pour l'addition diastéréosélective de la base azotée sur un dithioacétal

La stratégie mise au point par notre laboratoire pour la synthèse de thioaminals représente un exemple unique d'addition diastéréosélective sur un dithioacétal comportant un hétéroatome en C2 (section 1.3). Afin de mieux comprendre l'origine de cette induction, nous avons effectué une étude modèle pour cerner les différents facteurs influençant l'induction asymétrique et pour développer un modèle d'état de transition.

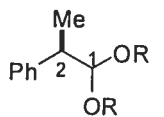
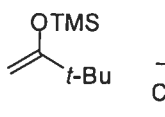
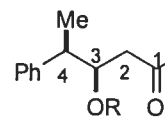
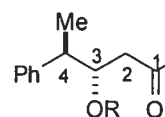
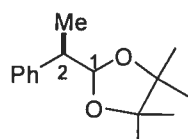
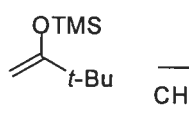
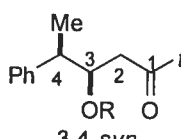
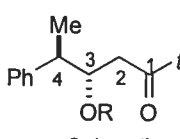
Cette étude sera présentée après une revue des différentes réactions de substitution sur des acétals acycliques rapportées dans la littérature. Nous débuterons avec les acétals comportant un centre chiral alkyle en C2 et nous présenterons les différents travaux effectués pour comprendre leur mécanisme réactionnel. Par la suite, nous décrirons les études effectuées sur des acétals avec un hétéroatome attaché au centre chiral en C2 (les α -hétéroacétals chiraux), ainsi que les différentes hypothèses mécanistiques pour expliquer leur réactivité particulière.

2.1 Revue des additions diastéréosélectives sur des acétals acycliques comportant un centre chiral en C2

2.1.1 Acétals comportant un centre chiral alkyle en C2

Heathcock⁵⁷ et ses collègues ont démontré que l'addition d'un éther d'énol silylé à un acétal comportant un centre chiral alkyle en C2 permet de générer stéréosélectivement un lien carbone-carbone. L'acétal est activé à l'aide d'un acide de Lewis et l'induction 3,4-*syn* augmente significativement avec la taille du groupe R porté par l'acétal (entrées 1-3, Tableau 2).

Tableau 2. Additions diastéréosélectives d'un éther d'énol silylé sur des acétals activés par un acide Lewis⁵⁷

Entrée	Substrat	Ratio : <i>syn</i> / <i>anti</i>		
 1	 R = Me	 3,4- <i>syn</i>	 3,4- <i>anti</i>	2.5 : 1.0
2	R = i-Pr	3.6 : 1.0		
 3	 R = C(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₂ OH	 3,4- <i>syn</i>	 3,4- <i>anti</i>	>50 : 1.0

La taille des chaînes R induit également un renforcement de la diastéréosélectivité 3,4-*syn* pour des substitutions de dithioacétals (S,S-acétals) comportant un centre chiral en C2 (entrées 1 et 2, Tableau 3).

⁵⁷ a) Mori, I.; Bartlett, P.A.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5966. b) Mori, I.; Ishihara, K.; Flippin, L.A.; Nozaki, K.; Yamamoto, H.; Bartlett, P.A.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6107.

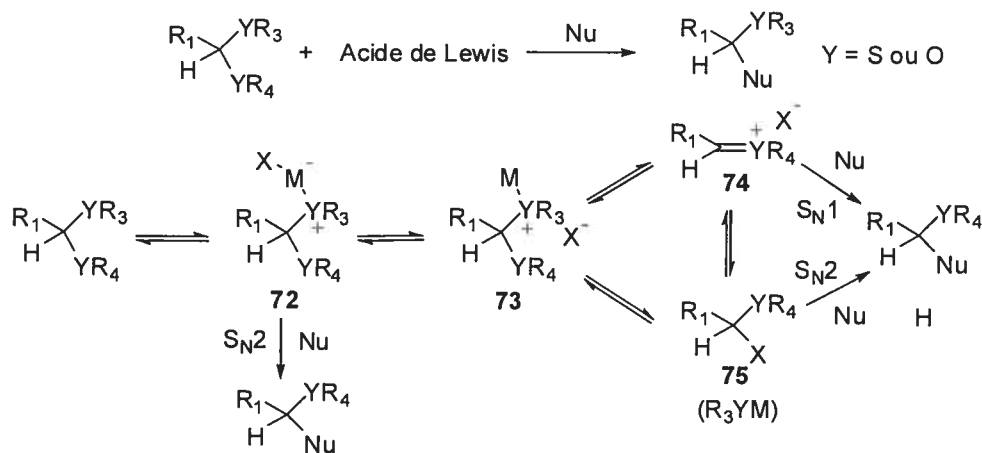
Tableau 3. Additions diastéréosélectives d'un éther d'énol silylé sur des dithioacétals activés par un acide Lewis⁵⁷

Entrée	Substrat	Ratio : <i>syn</i> / <i>anti</i>
1	R = Ph	3.0 : 1.0
2		>50 : 1.0

2.1.2 Mécanisme de la substitution de dithioacétal comportant un centre chiral alkyle en C2

La Figure 10 représente les divers chemins réactionnels possibles pour la réaction de substitution sur des acétals en présence d'un acide de Lewis.⁵⁸

Figure 10. Mécanismes de substitution nucléophile sur un acétal⁵⁸



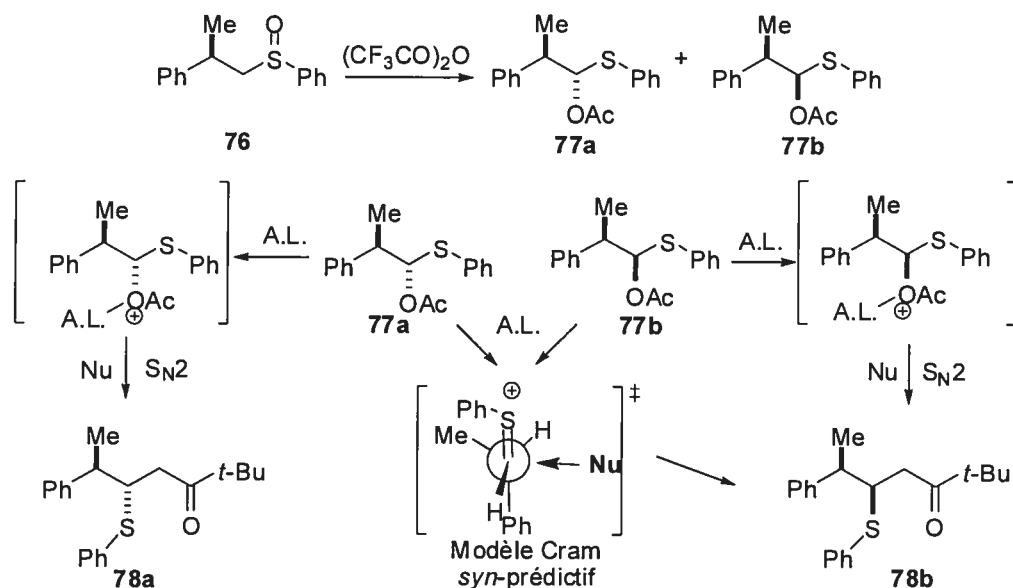
L'activation de l'un des groupements éther ou thioéther par l'acide de Lewis conduit à différents intermédiaires de haute énergie en équilibre (72, 73, 74). L'intermédiaire 75

⁵⁸ Dilman, A.D.; Ioffe, S.L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733.

peut être observé et parfois isolé lorsque le contre ion (X) est un bon nucléophile.⁵⁹ La substitution s'effectue selon deux mécanismes limites : l'un dissociatif (S_N1) passant par l'intermédiaire cationique onium **74** (oxocarbénium ou thionium) et l'autre par déplacement S_N2 classique sur les intermédiaires **72** et **75**.

Afin de pouvoir discriminer entre ces deux mécanismes limites pour la substitution nucléophile sur les acétals, les deux diastéréoisomères acétoxy sulfures **77a** et **77b**, générés à partir du sulfoxyde **76**, ont été traités séparément dans les mêmes conditions réactionnelles (Schéma 23).

Schéma 23. Étude mécanistique à partir d'acétoxy sulfures⁵⁷

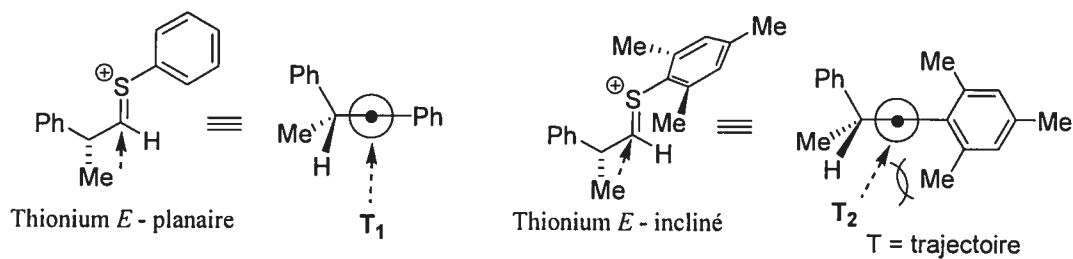


Puisque chacun de ces acétoxy sulfures conduits au même rapport diastéréomérique de **78a** et **78b** (Schéma 23), les auteurs proposent un mécanisme S_N1 impliquant un intermédiaire onium (sulfonium et oxonium). Les sélectivités 3,4-*syn* générées se rationaliseraient en appliquant à cet intermédiaire les modèles d'état de transition Cram ou Felkin.⁵⁷

⁵⁹ Guindon, Y.; Ogilvie, W.W.; Bordeleau, J.; Cui, W.; Durkin, K.; Gorys, V.; Juteau, H.; Lemieux, R.; Liotta, D.; Simoneau, B.; Yoakim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 428-436.

Les groupements R (Tableau 2 et 3) qui génèrent un encombrement stérique important sur la face d'attaque du thionium contraindraient le nucléophile à adopter une trajectoire plus rapprochée du centre α -chiral (T_2), qui pourrait donc induire des diastéréosélectivités plus élevées.⁶⁰ Cet effet serait particulièrement important avec les groupements thiomésityles (Tableau 3, entrée 2) puisque ces derniers amènent le thionium à préférer une configuration *E*-inclinée plutôt que *E*-planaire (Figure 11).⁶⁰ Dans cette configuration, les groupes méthyles en ortho représentent une barrière importante pour l'attaque du nucléophile par la trajectoire normale (T_1) (Figure 11).⁶⁰

Figure 11. Trajectoires d'attaque sur un thionium⁶⁰



2.1.3 Mécanisme de la substitution d'acétals comportant un centre chiral alkyle en C2

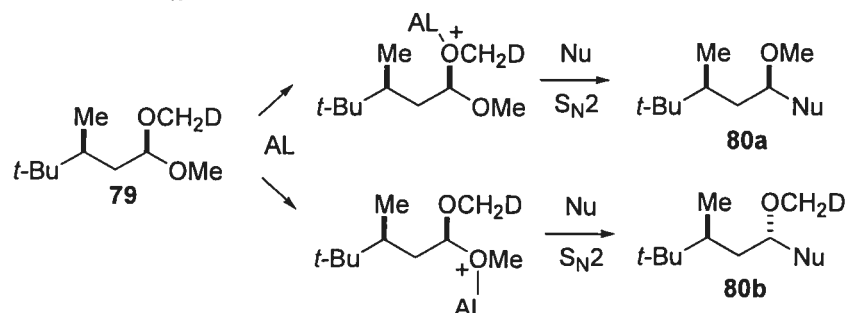
Les intermédiaires impliqués dans la substitution des acétals ne sont pas assez stables pour être isolés, ce qui complique l'étude de leur mécanisme réactionnel. Afin d'étudier plus directement ce type de réaction, Sammakia⁶¹ a développé une approche expérimentale avec des acétals acycliques, tels que **79**, ne possédant pas de substituant en C2 et dont l'un des groupements méthyles est marqué sélectivement au deutérium (Figure 12).

⁶⁰ Mori, I.; Bartlett, P.A.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7199.

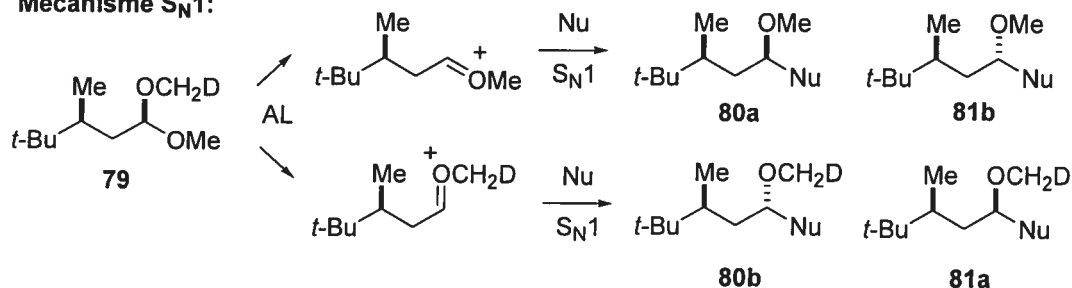
⁶¹ Sammakia, T.; Smith, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7915.

Figure 12. Étude mécanistique de la réaction de substitution appliquée à des acétals acycliques deutérés⁶¹

Mécanisme S_N2:



Mécanisme S_N1:



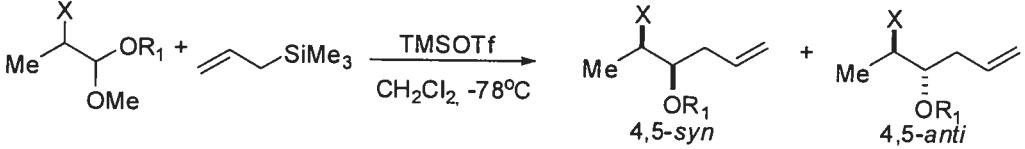
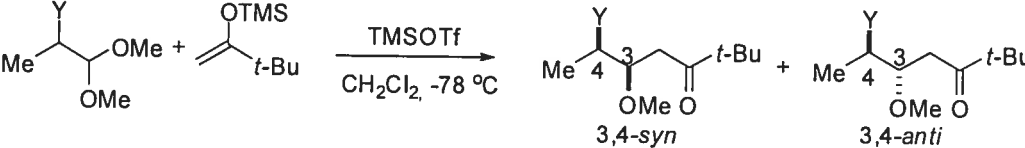
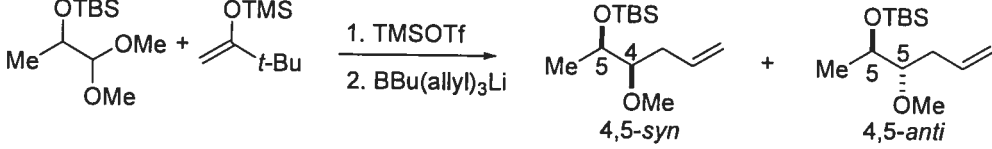
La réaction de substitution de l'acétal **79** avec un nucléophile peut générer les deux isomères **80a** et **80b** par une substitution S_N2, tandis qu'une substitution S_N1 générerait les quatre isomères **80a,b** et **81a,b**. Dans les faits, l'attaque sur **79** par Me₃SiCN, l'éther d'énol silylé de la pinacolone et l'allyle de tributylétain en présence de TMSOTf conduit à la formation des quatre isomères en quantité comparable. Notons que l'acétal de départ ne subit une isomérisation de moins de 10% dans ces conditions. Ces observations expérimentales semblent donc démontrer que ce type de substitution passe par un mécanisme de type S_N1 impliquant un intermédiaire oxocarbénium (Figure 12).

En résumé, les différentes études mécanistiques de substitution d'acétals acycliques démontrent que ces réactions passent par un intermédiaire de type oxonium ou thionium. Il apparaît donc raisonnable d'expliquer l'induction asymétrique obtenue lors d'attaques nucléophiles sur ces intermédiaires par les modèles d'état de transition développés pour les attaques nucléophiles sur des aldéhydes α-chiraux.⁵⁷

2.1.4 Acétals portant un hétéroatome au centre chiral en C2

La réaction de substitution a été relativement peu appliquée à des acétals acycliques comportant un hétéroatome attaché au centre α -chiral et les diastéréosélectivités générées ne suivent pas des tendances aussi définies que celles notées pour des attaques nucléophiliques sur les aldéhydes correspondants. Par exemple, les acétals avec un halogénure ou un groupement thioéther en α favorisent la formation de la relation *anti* (Tableau 4, entrées 1-3),^{62a,b,c} alors que les α -alkoxyacétals induisent la formation majoritaire de la relation *syn* (Tableau 4, entrée 4).^{62c}

Tableau 4. Additions diastéréosélectives sur des acétals activés par un acide Lewis

Entrée	Substrat	Ratio : <i>syn</i> / <i>anti</i>
<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;"> $X = I, R_1 = Me$ $X = Br, R_1 = SiMe_2-t-Bu$ </div>	<div style="text-align: center;"> $1 : 20^{62b}$ $1 : 9^{62b}$ </div>
<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;"> $Y = SMe$ $Y = OMe$ </div>	<div style="text-align: center;"> $1 : 20^{62c}$ $2 : 1^{62c}$ </div>
<div style="text-align: center;">  </div>		<div style="text-align: center;"> $1 : 1$ </div>

Un autre groupe de recherche rapporte des additions d'allylborates de lithium^{62b} sur un 1,1-diméthyl-2-siloxyp propane, mais cette réaction génère un mélange 1:1 de

⁶² (a) Saigo, K.; Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Kimoto, H.; Hasegawa, M. *Chem. Lett.* **1990**, 941. (b) Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6429. (c) Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Sukegawa, M.; Hasegawa, M.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 579

diastéréoisomères (entrée 5, Tableau 4). L'induction du produit *syn* est par contre très marquée avec un centre α -amino chiral lorsque le centre acétal est activé par du TMSOTf en présence de thymine silylée (Tableau 5, entrée 1 et 2).⁶³

Tableau 5. Addition d'une base azotée silylée sur un α -aminoacétal⁶³

Entrée	Substrat	Ratio : <i>syn</i> / <i>anti</i>
	<p>$R = i\text{-Pr}$</p> <p>$R = \text{Bn}$</p>	<p>10 : 1</p> <p>20 : 1</p>

2.1.5 Revue des états de transition acycliques lors de substitutions sur des aldéhydes portant un hétéroatome au centre chiral en alpha

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les modèles d'états de transition pour expliquer la diastéréosélectivité obtenue lors d'attaques nucléophiliques sur des oxoniums ou des thioniums ont souvent été empruntés aux paradigmes développés pour des additions similaires sur des aldéhydes α -hétérochiraux. Nous proposons donc de faire une brève revue des principaux modèles d'états de transition décrits dans la littérature pour ce type d'aldéhydes.

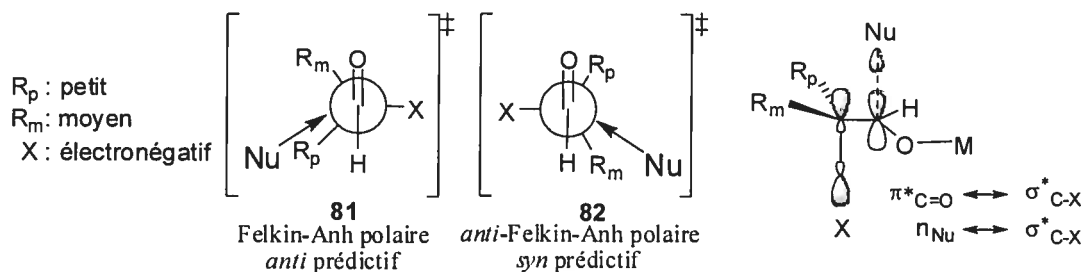
Modèle Felkin-Anh polaire. Ce modèle d'états de transition, développé par Anh et Eisenstein,⁶⁴ découle d'une étude par calcul *ab initio* démontrant que, parmi les différents modèles hypothétiques proposés dans la littérature pour des additions sur des

⁶³ Graham, M.A.; Wadsworth, A.H.; Thornton-Pett, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G.L.; and Rayner, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2865.

⁶⁴ Anh, N.T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. de Chim.* **1977**, *1*, 61.

aldéhydes (Cram⁶⁵, Karabatsos⁶⁶ et Felkin⁶⁷), les conformères Felkin **81** et **82** s'avèrent significativement plus bas en énergie.⁶⁸

Figure 13. État de transition Felkin-Anh polaire



L'attaque par la face la moins encombrée (Figure 13, **81**, près de R_p), selon la trajectoire de « Bürgi-Dunitz », ⁶⁹ conduit au produit majoritaire dans une conformation décalée (minimisation de l'énergie torsionnelle). En se basant sur la théorie des orbitales moléculaires frontières, Anh et Eisenstein proposent également que le groupement ayant l'orbitale antiliante (σ^*) de plus basse énergie (habituellement le groupe le plus électro-négatif) se positionne perpendiculairement au plan du carbonyle pour permettre une interaction avec l'orbital antiliante π^* . L'orbitale LUMO issue du recouvrement entre la σ^* et la π^* interagirait plus favorablement avec l'orbitale HOMO du nucléophile, ce qui abaisserait l'énergie des états de transition **81** et **82**.⁶⁴ Notons que ce modèle considère que l'interaction stérique entre le nucléophile et R_M est plus coûteuse en énergie que l'interaction entre R_M et le carbonyle activé.

⁶⁵ a) Cram, D. J.; Abd Elhafez, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3210. b) Cram, D.J.; Kopecky, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.

⁶⁶ Karabatsos, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367.

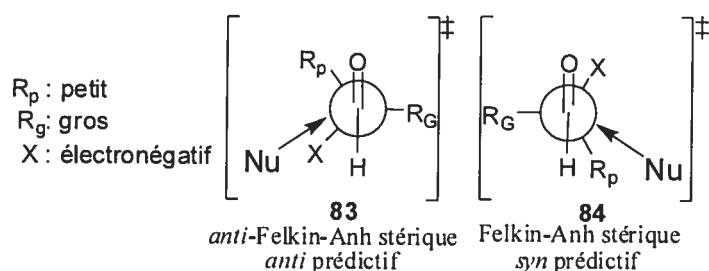
⁶⁷ Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.

⁶⁸ De nombreuses études confirment les conclusions de Anh et Eisenstein : a) Wu, Y.-D.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908. b) Wong, S.S.; Paddon-Row, M.N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 456. c) Wu, Y.-D.; Tucker, J.A.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018. d) Wong, S.S.; Paddon-Row, M.N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 327. e) Wong, S.S.; Paddon-Row, M.N. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 765 – 770; f) Frenking, G.; Klhler, K.F.; Reetz, M.T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9005. g) Frenking, G.; Klhler, K.F.; Reetz, M. T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3983. h) Anh, N.T.; Maurel, F.; Lefour, J.-M. *New J. Chem.* **1995**, *19*, 353.

⁶⁹ (a) Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Bürgi, H.B.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1956. (c) Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Lehn, J.M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563.

Modèle Felkin-Anh stérique. Des études subséquentes de Heathcock,⁷⁰ effectuées sur une série d'aldéhydes α -chiraux et α -hétéro-chiraux, supportent les hypothèses du modèle Felkin-Anh polaire. Toutefois, une nuance est apportée : les effets stériques seraient au moins aussi importants que l'énergie de la σ^* pour déterminer quels groupements placer en position orthogonale.⁷⁰ Les états de transition **83** et **84** (Figure 14) pourraient donc entrer en compétition avec **81** et **82** (Figure 13) lorsque R_G est volumineux, malgré la présence d'un substituant électronégatif.

Figure 14. État de transition Felkin-Anh stérique

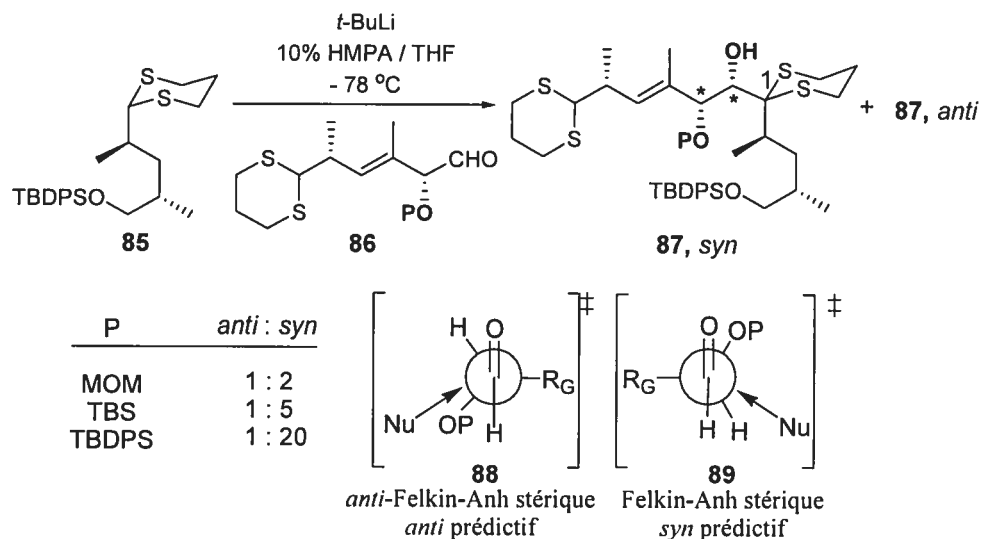


L'induction 1,2-*syn* générée lors du couplage de fragments dithioacétals **85** avec les α -alkoxy aldéhydes **86**, dans le cadre de la synthèse de la Rapamycine, semblent démontrer que les facteurs stériques peuvent même supplanter, dans certain cas, les facteurs électroniques (Schéma 24).⁷¹ L'augmentation de la taille du groupement P déstabiliserait l'état de transition *anti* prédictif **88** par des interactions stériques avec le nucléophile entrant, ce qui conduirait à des inductions 1,2-*syn* élevées en passant par l'état de transition **89**.⁷¹

⁷⁰ Lodge, E.P.; Heathcock, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.

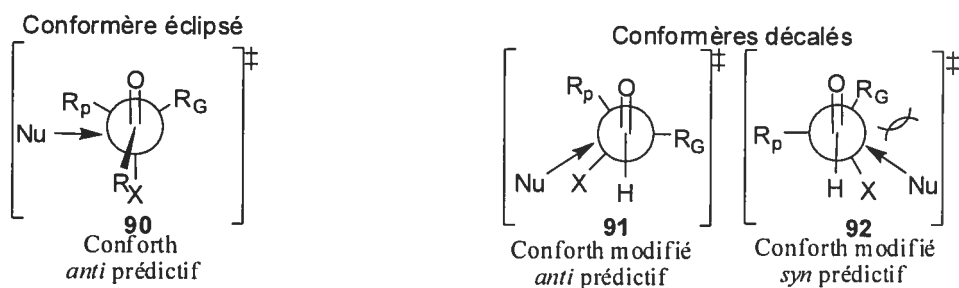
⁷¹ Smith, A.B., III; Condon, S.M.; McCauley, J.A.; Leazer, J.L., Jr.; Leahy, J.W.; Maleczka, R.E., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 947.

Schéma 24. Synthèse de la Rapamycine selon la méthodologie de Smith⁷¹



Modèle Cornforth. Le modèle Cornforth, proposé en 1959 pour rationaliser l'addition stéréosélective de réactifs de type Grignard sur des α -chloro aldéhydes et cétones,⁷² considère la minimisation dipolaire comme facteur prépondérant pour dicter la conformation retrouvée dans l'état de transition **90**, où le carbonyle et le groupement électroattracteur se positionnent de façon antiparallèle.

Figure 15. Modèles Cornforth et Cornforth modifiés⁷²

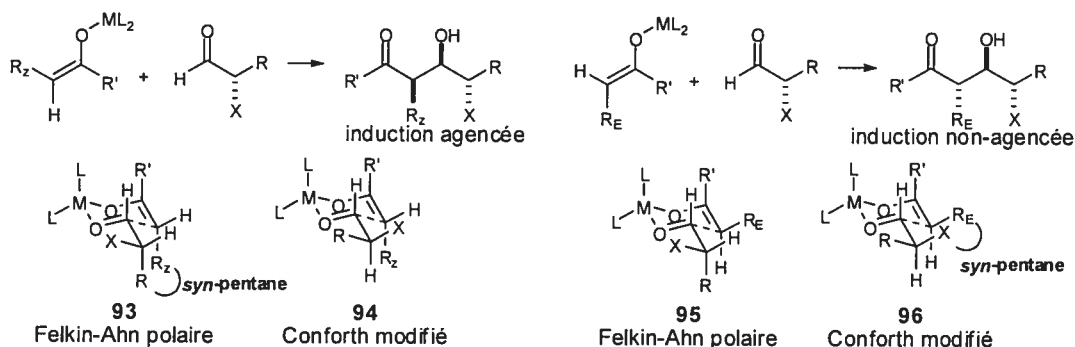


Le nucléophile attaquerait préférentiellement du côté le moins encombré, près de R_p , pour conduire au produit majoritaire *anti* (Figure 15).

⁷² Cornforth, J.W.; Cornforth, R.H.; Mathew, K.K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

Le groupe d'Evans a récemment proposé d'intégrer la trajectoire d'attaque de Burgi-Dunitz et la conformation décalée, retrouvées entre autres dans le modèle Felkin-Anh,⁶⁴ au modèle de Cornforth et a suggéré la paire d'états de transition **91** et **92**.^{73a} Cette paire d'états de transition rationaliserait de façon convaincante l'induction 1,2-*anti* obtenue dans des couplages entre des énolates *Z* et *E* et des α -alkoxyaldéhydes *via* des états de transition péricycliques de type chaise.^{21b} L'obtention de sélectivités élevées avec un énolate *Z* serait conforme avec l'état de transition **94** qui, contrairement à **93** (Felkin-Anh), évite le développement d'interactions *syn*-pentane (Figure 16, induction agencée). Avec un énolate *E*, l'état de transition Felkin-Anh (**95**) serait en théorie préférable pour éviter les interactions *syn*-pentanes, mais il semble que **96** demeure l'état de transition favorisé, car des inductions significativement moins élevées sont observées (Figure 16, induction non-agencée).^{73a}

Figure 16. Cornforth modifié – États de transition cycliques^{73a}



En résumé, ces différents travaux, portant sur le développement d'états de transition pour rationaliser l'induction asymétrique générée par des attaques nucléophiles sur des aldéhydes chiraux substitués en α par un hétéroatome, s'entendent sur des modèles où l'énergie torsionnelle est minimisée lors de la réhybridation (conformères décalés) et où un groupement se positionne de façon orthogonale au plan du carbonyle. Par contre, l'importance relative des effets stériques et électroniques (interactions orbitales, minimisation du dipôle) peut différer selon le système étudié. Il semble donc nécessaire

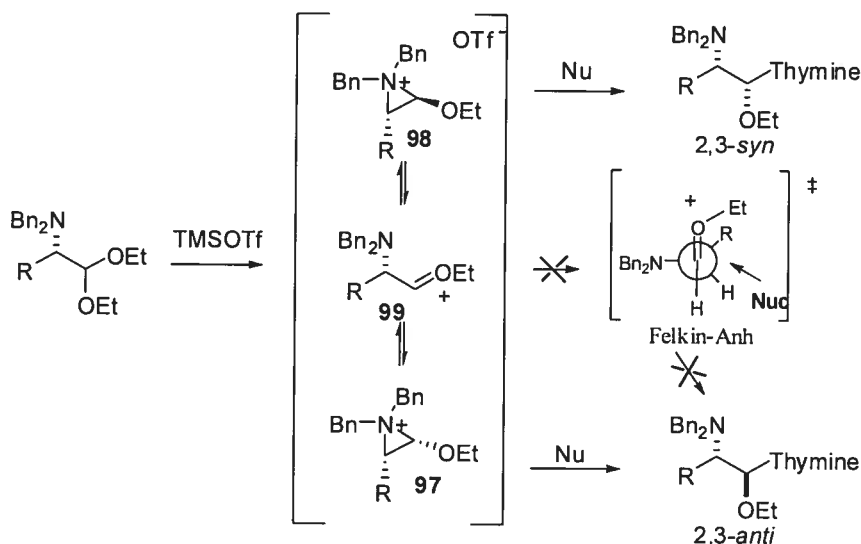
⁷³ (a) Evans, D.A.; Siska, S.J.; Cee, V.J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1761. (b) Cee, V.J.; Cramer, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920.

d'effectuer une étude modèle complète pour bien évaluer l'importance des différents facteurs stériques et électroniques dans un système particulier pour déterminer quels états de transition parmi **83**, **84**, **88**, **89**, **91** et **92** rationalisent adéquatement les inductions obtenues. De plus, bien qu'il paraisse raisonnable d'appliquer ce type d'état de transition aux intermédiaires oniums, d'autres facteurs pourraient entrer en ligne de compte pour ces espèces très déficientes en électrons.

2.1.6 États de transition proposés lors de substitutions sur des acétals α -hétérochiraux : induction *syn* (*anti*-Felkin)

Alors que l'induction du produit *anti*, lors de substitutions sur des acétals substitués d'un centre α -hétérochiral, est rationalisée par des états de transition Felkin-Anh, la formation majoritaire du diastéréoisomère 2,3-*syn* avec les acétals α -alkoxy reste sans explication.^{62b} Dans le cas des α -aminoaldéhydes (Tableau 5, section 2.1.4), les auteurs proposent un mécanisme impliquant des intermédiaires α -alkoxyaziridinium **97** *cis* et **98** *trans* en équilibre avec une trace d'intermédiaire oxonium **99** (Figure 17).

Figure 17. Substitution d'un α -aminoacétal pour générer un amina⁶³

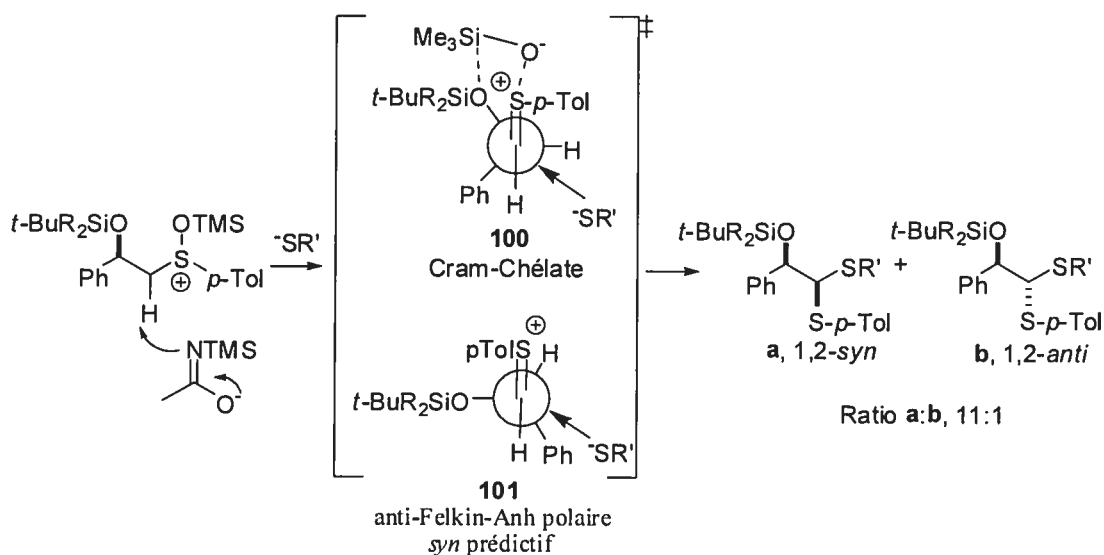


L'ouverture nucléophile S_N2 de l'isomère *trans* **98** conduirait au produit *syn*, alors que l'ouverture de l'isomère **97** *cis* générerait le produit *anti*. L'aziridinium *trans* serait

plus stable que le *cis* pour des raisons stériques, favorisant ainsi la formation du diastéréoisomère majoritaire *syn*.⁶³

Dans le cadre de la synthèse de dithioacétals asymétriques, Kita et collaborateurs,⁷⁴ ont également observé la formation majoritaire de l'isomère *syn*. Deux hypothèses mécanistiques ont été émises par les auteurs : la première implique un intermédiaire de type Cram-chélate **100** assez inusité, tandis que la seconde fait intervenir un état de transition de type *anti*-Felkin-Ahn polaire **101** où l'interaction entre les groupements Ph et S-*p*-Tol est minimisée. La seconde hypothèse nous semble plus satisfaisante que la première puisque les groupements silylés encombrés défavorisent grandement la chélation.⁷⁵

Figure 18. États de transition proposés par Kita pour l'addition nucléophile sur un thionium⁷⁴



⁷⁴ Kita, Y. et collaborateurs *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 109.

⁷⁵ Eliel, E.L.; Frye, S.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1778 et les références de cette publication.

2.2 Antécédents et objectifs de recherche

Tel que mentionné dans le chapitre précédent, notre groupe de recherche a développé une méthode permettant la formation diastéréosélective de thioaminals acycliques 1,2-*syn* par l'activation de dithioacétals comportant un centre alkoxy en α .⁵⁰ Il s'agit d'un exemple peu commun d'induction acyclique *anti*-Felkin-Ahn élevée pour l'addition de nucléophiles sur ce type d'acétal.

L'étude d'un composé modèle α -alkoxy dithioacétal activé par $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ou par $\text{Me}_2\text{S}(\text{SMe})_2\text{BF}_4$ (DMTSF) et placé en présence de l'uracile persilylée a démontré que l'augmentation de la taille du groupement R_2 , de méthyle à TBS, s'accompagne d'une augmentation de la diastéréosélectivité pour le produit 1,2-*syn* (Tableau 6, entrées 1 vs 3 et entrées 2 vs 4).⁷⁶

Tableau 6. Étude modèle du couplage d'une base azotée sur un dithioacétal acyclique^{50,76}

Entrée	Substrat	Conditions	Produits	Ratio 1,2- <i>syn</i> : 1,2- <i>anti</i>	Rdt (%)
		A ou B			
1	102 , $\text{R}_3 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$	A	103a : 103b	4 : 1	79
2	102 , $\text{R}_3 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$	B	103a : 103b	13 : 1	82
3	104 , $\text{R}_3 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{TBS}$	A	105a : 105b	14 : 1	76
4	104 , $\text{R}_3 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{TBS}$	B	105a : 105b	>20 : 1	89

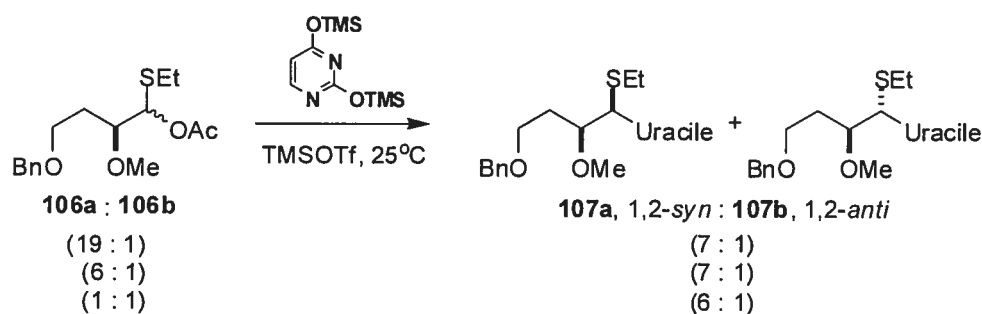
Conditions A : $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, CH_2Cl_2 , tp, 24-48 heures
 B : $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{SMeBF}_4$, MeCN , 0 °C, 2-12 heures

⁷⁶ Mémoire de Maîtrise de Marc Gagnon, Université de Montréal, 2001.

De plus, une diminution assez importante de réactivité et de sélectivité est observée en passant d'un diméthylthioacétal à un diphenylthioacétal.⁷⁶

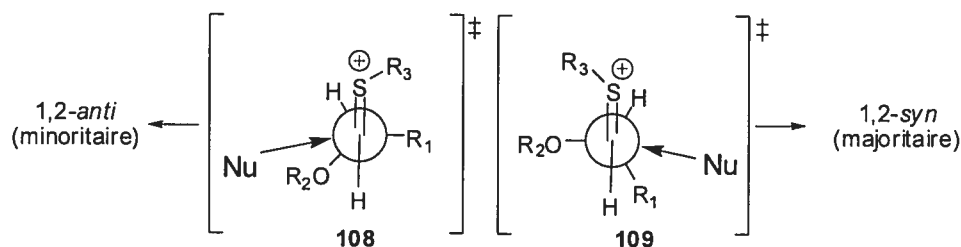
Afin de d'abord discriminer entre un mécanisme S_N1 ou S_N2 pour la substitution de dithioacétals par une base azotée silylée, une étude mécanistique similaire à celle de Heathcock⁵⁷ (Schéma 23) a été conduite avec les α-alkoxy acétoxy sulfides **106a** et **106b** (Schéma 25).⁷⁷

Schéma 25. Substitution d' α-alkoxy acétoxy sulfides^{50,77}



Puisque que le rapport des intermédiaires de départ ne semble pas influencer les sélectivités obtenues lors de la formation des thioaminals **107a** et **107b** (Schéma 25), la paire d'états de transition **108** et **109**, impliquant un intermédiaire thionium (S_N1) planaire, a d'abord été considérée pour rationaliser les diastéréosélectivités observées.

Figure 19. États de transition proposés pour le couplage de base azotée^{50,76}



77. Rapport de stage postdoctoral, Isabelle Thumin, IRCM, 1998.

Ces deux états de transition seraient préférables aux conformations retrouvées dans le Felkin-Ahn polaire (*anti* prédictif) et le Felkin-Ahn (*syn* prédictif), normalement invoqués pour expliquer les sélectivités obtenues avec des aldéhydes analogues, car ils minimiseraient l'interaction stérique entre SR_3 et le centre chiral en α (Figure 19). De plus, l'interaction stérique entre le nucléophile et les groupements R_1 ou R_2O serait allégée par une trajectoire d'attaque plus près de 90° que de 109° (Burgi-Dunitz) due à la nature plus cationique (attaque dans l'orbital p vide, plutôt que dans l'orbitale π^*) de l'intermédiaire thonium.^{50,76} L'état de transition **109**, qui bénéficie d'une stabilisation stéréoelectronique avantageuse de l'orbitale σ^* du lien C-O, tel que décrit par Anh et Eisenstein,⁶⁴ serait de plus basse énergie que **108**.

Afin de vérifier ces hypothèses et de mieux comprendre l'origine de la diastéréosélectivité de la réaction de couplage, nous avons jugé qu'il serait intéressant d'étudier plus systématiquement l'effet de la taille des groupements R_1 et R_3 (Me, *i*-Pr, *t*-Bu), et ce, avec une base silylée thymine, reconnue pour ne donner qu'un régioisomère.²⁶ De plus, afin de mieux évaluer le champ d'application de la réaction, nous proposons de tester d'autres groupements protecteurs utiles en synthèse organique (R_2 = Ac, Bz, Boc).

2.2.1 Synthèse des différents composés modèles

Les différents α -hydroxydithioacétals (**110-115**) ont été générés par l'addition successive de BuLi (1.1 équiv.) et d'aldéhyde à une solution de dithioacétal dans le THF (Tableau 7, entrée 1-5).

Tableau 7. Synthèse des α -hydroxydithioacétals

Entrée	Dithioacétal	Aldéhyde	Produits	Rendement (%)
	$\begin{array}{c} \text{SR}_3 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{SR}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}_1-\text{C}-\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{SR}_3 \\ \\ \text{R}_1-\text{C}-\text{C}-\text{SR}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	
	$\xrightarrow[2) \text{ Aldéhyde}]{1) \text{ n-BuLi, THF (1.1 équiv.)}}$			
1	$\text{R}_1 = \text{Ph}$	$\text{R}_3 = \text{Me}$	110	84
2	$\text{R}_1 = \text{Bn}$	$\text{R}_3 = \text{Me}$	111	45
3	$\text{R}_1 = i\text{-Pr}$	$\text{R}_3 = \text{Me}$	112	90
4	$\text{R}_1 = t\text{-Bu}$	$\text{R}_3 = \text{Me}$	113	48
5	$\text{R}_1 = i\text{-Pr}$	$\text{R}_3 = i\text{-Pr}$	114	72
6	$\text{R}_1 = i\text{-Pr}$	$\text{R}_3 = t\text{-Bu}$	115	39

La fonction alcool des composés obtenus a par la suite été protégée avec différents groupements en présence de bases et d'électrophiles pour synthétiser une série d' α -alkoxydithioacétals (Tableau 8, entrées 1-10).

Tableau 8. Synthèse des α -alkoxy-dithioacétals

Entrée	α -hydroxydithioacétals	Conditions	Produits	Rdt (%)
	$ \begin{array}{c} \text{SR}_3 \\ \\ \text{R}_1\text{CH}-\text{C}-\text{SR}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow{\text{Conditions}} \begin{array}{c} \text{SR}_3 \\ \\ \text{R}_1\text{CH}-\text{C}-\text{SR}_3 \\ \\ \text{OR}_2 \end{array} $			
1	110 , R ₁ = Ph, R ₃ = Me	MeI, NaH, DMF	117 , R ₂ = Me	79
2	111 , R ₁ = Bn, R ₃ = Me	MeI, NaH DMF	118 , R ₂ = Me	83
3	112 , R ₁ = <i>i</i> -Pr, R ₃ = Me	MeI, NaH, DMF	119 , R ₂ = Me	79
4	112 , R ₁ = <i>i</i> -Pr, R ₃ = Me	AcCl, Pyridine	120 , R ₂ = Ac	93
5	112 , R ₁ = <i>i</i> -Pr, R ₃ = Me	BzCl, pyridine	121 , R ₂ = Bz	100
6	112 , R ₁ = <i>i</i> -Pr, R ₃ = Me	(COCF ₃) ₂ O, pyridine	122 , R ₂ = COCF ₃	89
7	112 , R ₁ = <i>i</i> -Pr, R ₃ = Me	C ₇ F ₅ COCl, pyridine	123 , R ₂ = C ₇ F ₅ CO	82
8	112 , R ₁ = <i>i</i> -Pr, R ₃ = Me	(BOC) ₂ O, DMAP	124 , R ₂ = BOC	73
9	113 , R ₁ = <i>t</i> -Bu, R ₃ = Me	MeI, NaH, DMF	125 , R ₂ = Me	65
10	114 , R ₁ = <i>i</i> -Pr, R ₃ = <i>i</i> -Pr	MeI, NaH, DMF	126 , R ₂ = Me	79
11	115 , R ₁ = <i>i</i> -Pr, R ₃ = <i>t</i> -Bu	MeI, NaH, DMF	127 , R ₂ = Me	55

Les α -alkoxydithioacétals (**117-127**, Tableau 8) ont ensuite été couplés avec la thymine silylée en employant les deux modes d'activation détaillés au tableau VI (conditions A et B). La première procédure emploie le (Me₂S)₂SMeBF₄ (DMTSF), sélectionné pour permettre une comparaison avec certains résultats précédemment décrits. Le second mode emploi l'iode, un agent thiophile peu coûteux et facilement disponible.

2.3 Résultats de l'addition diastéréosélective de la thymine silylée sur différents dithioacétals modèles

2.3.1 Étude de l'effet des groupements protecteurs alkyles (R_3) du soufre

Les dithioacétals **119**, **126** et **127** (R_3 = Me, *i*-Pr, *t*-Bu) étudiés conduisent aux thioaminals 2,3-*syn* avec des rapports diastéréomériques très similaires (entrées 1-4, Tableau 9). Le groupement R_3 n'entre donc probablement pas en interaction avec le nucléophile et ne semble pas, contrairement à nos hypothèses de départ, provoquer des contraintes stériques importantes avec le centre chiral en α .

Tableau 9. Addition de la thymine silylée sur différents α -alkoxydithioacétals : Étude de l'effet des groupements thioalkyles

Entrée	Substrat	Conditions	Produits	Ratio 1,2- <i>syn</i> : 1,2- <i>anti</i>	Rendements
1	119 , R_3 = Me	B	129a : 129b	11 : 1	79
2	126 , R_3 = <i>i</i> -Pr	A	130a : 130b	9.4 : 1	84
3	126 , R_3 = <i>i</i> -Pr	B	130a : 130b	9.2 : 1	82
4	127 , R_3 = <i>t</i> -Bu	B	131a : 131b	9.3 : 1	87
Conditions A : Thymine silylée (2.0 équiv.), (Me ₂ S) ₂ SMeBF ₄ (2.0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , tp					
B : Thymine silylée (2.0 équiv.), I ₂ (2.0 équiv.), THF, tp					

La diminution de ratios en passant de SMe à SPh, précédemment rapportée,⁷⁶ s'explique peut-être par une modification de la nature électronique du thionium qui porte un groupe phényle.

2.3.2 Étude de l'effet des substituants (R_1) au centre chiral en α

Les résultats présentés au Tableau 10 démontrent clairement qu'en augmentant la taille du groupement R_1 de benzyle, à *i*-propyle et à *tert*-butyle, une forte augmentation de diastéréosélectivité est observée en faveur du produit 1,2-*syn*, et ce avec les deux modes d'activation (Tableau 10, entrées 3-7). Par contre, les sélectivités relatives obtenues avec ces dithioacétals ne semblent pas dépendre uniquement de facteurs stériques, car un groupement phényle, plus volumineux qu'un isopropyle,⁷⁸ induit de faibles diastéréosélectivités (Tableau 10, entrées 1 et 2).

Tableau 10. Étude de l'effet de la chaîne R_1 sur les diastéréosélectivités

Entrée	Substrat	Conditions	Produits	Ratio 1,2- <i>syn</i> : 1,2- <i>anti</i>	Rendements
1	117 , $R_1 = \text{Ph}$	A	132a : 132b	1.2 : 1	79
2	117 , $R_1 = \text{Ph}$	B	132a : 132b	2.5 : 1	90
3	118 , $R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$	A	133a : 133b	2.4 : 1	75
4	118 , $R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$	B	133a : 133b	2.2 : 1	83
5	119 , $R_1 = i\text{-Pr}$	B	129a : 129b	11 : 1	79
6	125 , $R_1 = t\text{-Bu}$	A	134a : 134b	>20 : 1	25
7	125 , $R_1 = t\text{-Bu}$	B	134a : 134b	>20 : 1	81

Conditions A : Thymine silylée (2.0 équiv.), $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{SMeBF}_4$ (2.0 équiv.), CH_2Cl_2 , tp, 2h.
 B : Thymine silylée (2.0 équiv.), I_2 (2.0 équiv.), THF, tp, 2h.

78. Hirsh, J.A. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 199.

2.3.3 Études de l'effet du groupement α -alkoxy (OR_2)

Comme il avait été précédemment rapporté,⁷⁶ l'augmentation de la taille du groupement protecteur de l'alcool en alpha permet l'obtention de sélectivités plus élevées en faveur du composé 1,2-*syn* (entrées 1, 3 et 4, Tableau 11). Notons qu'en effectuant le couplage de **119** à 65°C on constate une baisse de sélectivité, ce qui est conforme à l'équation d'Arrhénius pour une réaction sous contrôle cinétique (entrée 1 versus 2, Tableau 11).

Tableau 11. Étude de l'effet du groupement alkoxy en α (OR_2)

Entrée	Substrat	Conditions	Produits	Ratio 1,2- <i>syn</i> : 1,2- <i>anti</i>	Rdt (%)
		A ou B			
1	119 , $R_2 = \text{Me}$	B	129a : 129b	11 : 1	79
2	119 , $R_2 = \text{Me}$	B (65°C, 5min.)	129a : 129b	3 : 1	75
3	135 , $R_2 = \text{Bn}$	A	137a : 137b	18 : 1	76 ^a
4	136 , $R_2 = \text{TBS}$	A	138a : 138b	>20 : 1	84 ^b
5	120 , $R_2 = \text{Ac}$	A ⁱ	139a : 139b	4.2 : 1	53
6	120 , $R_2 = \text{Ac}$	B ⁱ	139a : 139b	4.4 : 1	70
7	120 , $R_2 = \text{Ac}$	B (65°C, 5min.)	139a : 139b	4.8 : 1	70
8	121 , $R_2 = \text{Bz}$	A ⁱ	140a : 140b	3.2 : 1	73
9	121 , $R_2 = \text{Bz}$	B ⁱ	140a : 140b	4 : 1	70
10	124 , $R_2 = \text{Boc}$	A	141a : 141b	3.8 : 1	26

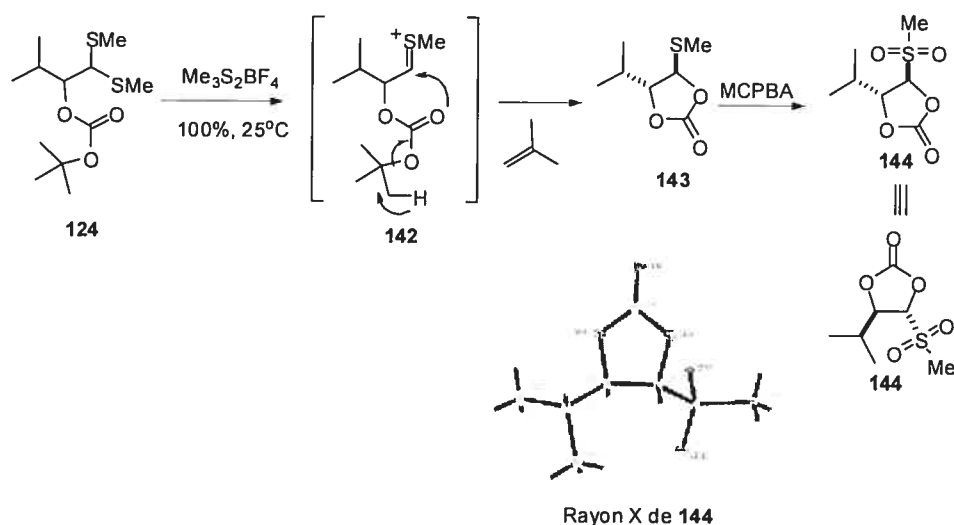
Conditions A : Thymine silylée (2.0 équiv.), $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{SMeBF}_4$ (1.1 équiv.), CH_2Cl_2 , tp
 B : Thymine silylée (2.0 équiv.), I_2 (2.0 équiv.), THF, tp
 Aⁱ et Bⁱ : conditions A et B, puis 25°C, 20h

^a Travaux non publiés du Dr Daniel Chapdelaine (études post-doctorales).

^b Voir note en bas de page 50.

Par contre, les groupements acétates et benzoates, plus volumineux qu'un groupement méthoxy,⁷⁹ ne suivent pas la tendance de sélectivité observée avec les groupements éthers, tout comme le groupement Boc (entrées 5-10, Tableau 11). Le rendement faible du couplage avec ce dernier (Tableau 11, entrée 10) s'explique par la formation concurrente du dioxolanone *trans* **143**.⁸⁰ En l'absence de base azotée, l'activation de **124** par le DMTSF permet une cyclisation quantitative (Schéma 26). La spectroscopie par diffraction des rayons X nous a fourni la structure de **144**, synthétisé par l'oxydation de **143** avec MCPBA. La relation dans le cycle de **143** est donc *trans* (Schéma 26).

Schéma 26. Cyclisation de **124** pour former le dioxolanone **143**

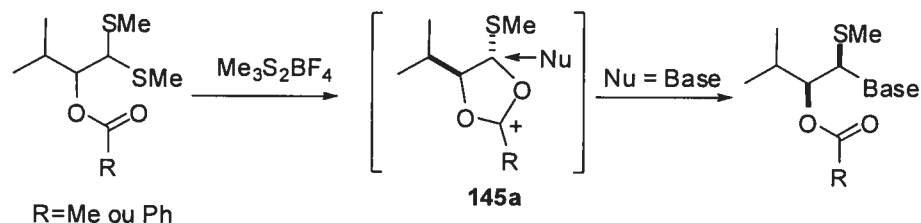


On note aussi que l'addition de la base azotée au composé **120** portant un groupement acétate en C2 génère les thioaminals avec les mêmes sélectivités à 65°C qu'à la température de la pièce (entrées 6 versus 7, Tableau 11). Ces différentes observations nous ont amenés à se questionner sur la possibilité que des groupements acétates ou benzoates génèrent par assistance anchimérique des intermédiaires réactionnel tel que **145a** (Schéma 27), analogue au produit **143**. Cet intermédiaire subirait subséquemment une attaque nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ pour conduire au produit majoritaire 1,2-*syn*.

⁷⁹ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994, pp 700-709.

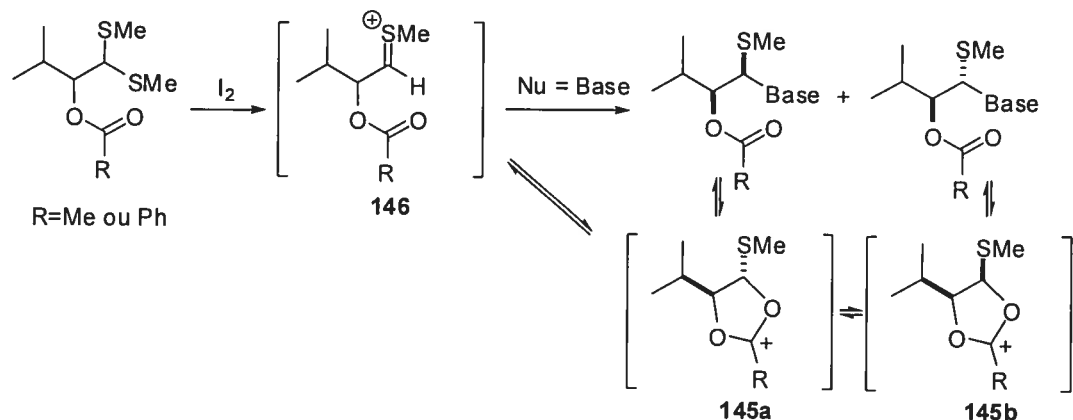
⁸⁰ Exemple de cyclisation intramoléculaire sur un dithioacétal conduisant à un thioacétal cyclique *cis* : Hanessian, S.; Huang, G.; Chenel, C.; Machaalani, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6721.

Schéma 27. Assistance anchimérique du groupement voisin ester



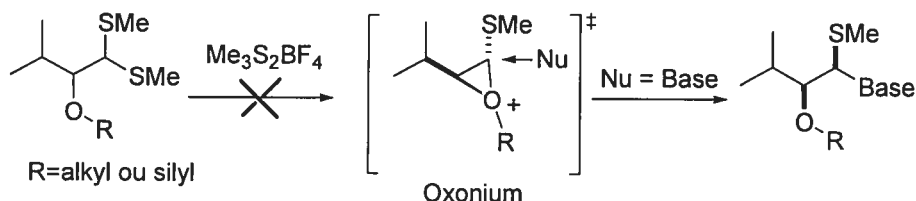
Les groupements esters pourraient également faciliter l'établissement d'un équilibre thermodynamique en permettant l'expulsion de la base azotée du thioaminal pour former les intermédiaires **145a** et **145b** en équilibre avec **146** (Figure 20).²⁶ Les ratios observés seraient alors le reflet d'un équilibre thermodynamique entre les aminals 1,2-*syn* et 1,2-*anti*, corroborant l'observation de *rd* similaires à des températures différentes (entrée 7 versus 6, Tableau 11).

Figure 20. Assistance anchimérique favorisant un équilibre thermodynamique



Malgré que certains groupes de recherche invoquent ce type de mécanisme pour rationaliser les inductions générées par des substitutions d' α -sulfényle et d' α -amino acétals (voir section 2.1.4), il nous semble raisonnable de l'exclure pour des groupements voisins éthers, qui formeraient un intermédiaire oxonium à trois membres haut en énergie (Schéma 28).

Schéma 28. Assistance anchimérique d'un groupement voisin éther



De plus, ces groupements alkoxy induiraient, contrairement aux résultats obtenus (Schéma 26), des sélectivités 1,2-*syn* moins élevées que les groupements acétates et benzoates qui sont des groupements beaucoup plus aptes à promouvoir une possible assistance anchimérique. Afin d'étudier de façon plus approfondie l'hypothétique assistance anchimérique avec ces groupements, la réaction de couplage a été effectuée avec leurs analogues perfluorés (Tableau 12, entrées 1-4).

Tableau 12. Étude de l'effet de groupements esters perfluorés en α (OR_2)

	Substrat	Conditions	Produits	Ratio 1,2- <i>syn</i> : 1,2- <i>anti</i>	Rendements
			A ou B	 a, 1,2- <i>syn</i>	 b, 1,2- <i>anti</i>
1	122 , $R_2 = -COCF_3$	A	147a : 147b	4.5 : 1	5
2	122 , $R_2 = -COCF_3$	B	147a : 147b	3.5 : 1	43
3	123 , $R_2 = -COC_6F_5$	A	148a : 148b	-	P.D.
4	123 , $R_2 = -COC_6F_5$	B	148a : 148b	4.4 : 1	69
Conditions A : Thymine silylée (2.0 équiv.), $(Me_2S)_2SMeBF_4$ (2.0 équiv.), CH_2Cl_2 , tp, 24 h					
B : Thymine silylée (2.0 équiv.), I_2 (2.0 équiv.), THF, 24h					

Ces groupements défavorisent grandement la formation d'intermédiaires acétyloxonium **145a** et **145b** (Figure 20), car les fluorures déstabilisent fortement les charges positives par effet inductif.⁸¹ Puisque la substitution de ces dithioacétals conduit aux thioaminals avec les mêmes sélectivités 1,2-*syn*, ces résultats semblent infirmer l'hypothèse de la

⁸¹ a) Nelson, D.W.; O'Reilly, N.J.; Speier, J.; Gassman, P.G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8157-8171. b) Roberts, D.; Hendricks, W. *J. Org. Chem.* **1969**, *8*, 2415. b) Lemieux, R.U.; Brice, C.; Huber, G. *Can. J. Chem.* **1954**, 134.

participation anchimérique pour l'induction observée. Néanmoins, il n'est pas exclu que le rapport cinétique soit similaire au rapport thermodynamique avec des groupements esters en C2.

2.4 Preuves de structure pour les thioaminals – Modèle simple

Aucune preuve de structure directe n'a été effectuée sur les thioaminals acycliques 1,2-*syn* et 1,2-*anti* **129**, **130**, **131**, **132**, **133** et **134** provenant d'addition de thymine silylée. Nous avons cependant pu établir une corrélation entre les déplacements chimiques en ^1H RMN. Les signaux du proton H_1 lié en C1 au centre thioaminals des produits majoritaires sont systématiquement plus blindés que ceux associés aux produits minoritaires. Nous avons donc assumé que le sens de l'induction (1,2-*syn*) correspond à celui observé avec des composés analogues comportants une base uracile et dont la structure avait pu être démontrée par rayons-X.⁵⁰

Tableau 13. Corrélation de déplacements chimiques du proton anomérique (H_1) d' α -alkoxythioaminals 1,2-*syn* et 1,2-*anti* (^1H RMN).

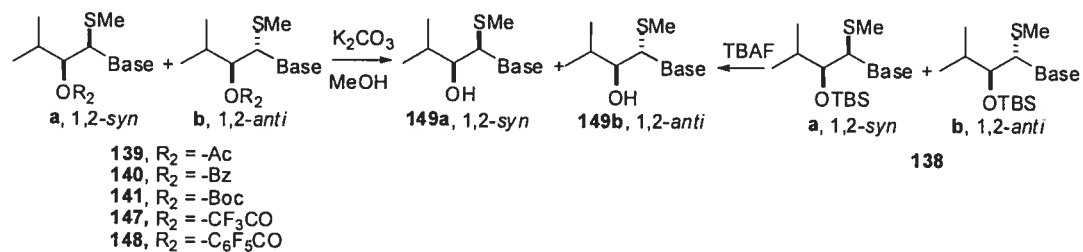
Thioaminal (a , 1,2- <i>syn</i> : b , 1,2- <i>anti</i>)	δ de H_1	Thioaminal (a , 1,2- <i>syn</i> : b , 1,2- <i>anti</i>)	δ de H_1
105a [†]	5.78 (d, 8.1Hz)	139a	5.84 (d, J=5.3Hz)
105b	5.87 (bp)	139b	5.92 (d, J=7.5Hz)
130a	5.87 (d, J=2.7Hz)	140a	5.97 (d, J=4.3Hz)
130b	5.97 (d, J=4.0Hz)	140b	6.06 (d, J=7.3Hz)
131a	5.89 (sa)	141a	5.83 (bp)
131b	5.98 (d, J=3.9Hz)	141b	5.94 (d, J=6.3Hz)
132a	5.78 (d, J=3.7Hz)	147a	5.89 (d, J=4.5Hz)
132b	5.90 (d, J=4.4Hz)	147b	6.05 (d, J=5.6Hz)
133a	5.55 (d, J=2.9Hz)	148a	5.90 (d, J=5.2Hz)
133b	5.79 (d, J=3.8Hz)	148b	6.02 (d, J=7.5Hz)
134a	5.79 (d, J=2.5Hz)	149a	5.79 (d, J=3.7Hz)
134b	6.02 (bp)	149b	5.80 (d, J=4.5Hz)

[†] Stéréochimie relative a été démontrée par Rayon-X⁷⁶

Les thioaminals 1,2-*syn* et 1,2-*anti* **139**, **140**, **141**, **147** et **148** ont été déprotégés par un traitement au K_2CO_3 dans le MeOH pour générer les alcools **149a** et **149b** avec des *rd*

conduisant au même diastéréoisomère majoritaire (**149a**, 1,2-*syn*) que celui obtenu après la déprotection de **138** en présence de TBAF dans le THF (Schéma 29).

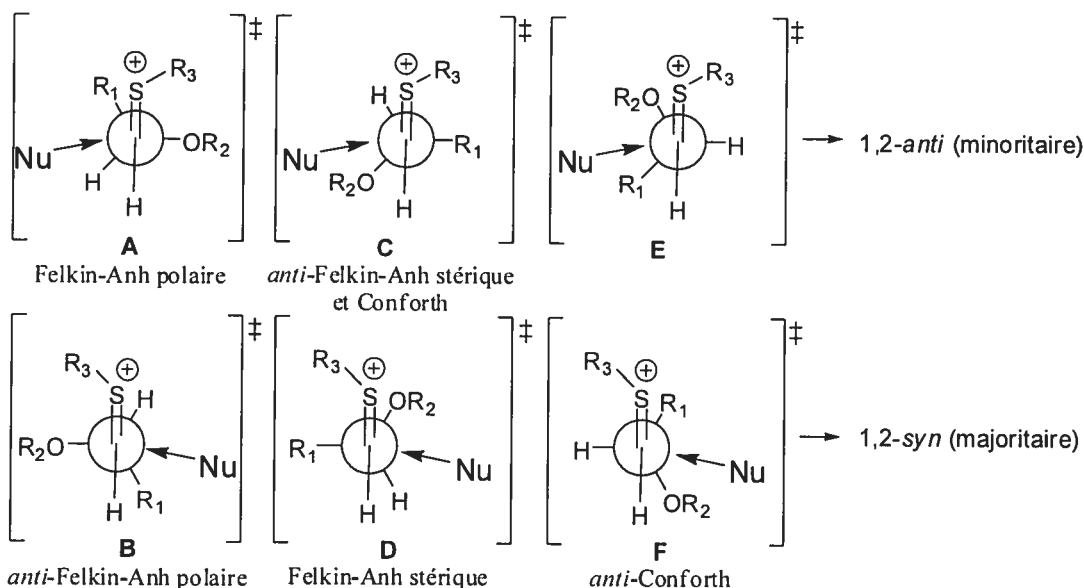
Schéma 29. Dérivatisation des composés **139**, **140**, **141**, **147**, **148** et **138**



2.5 Hypothèses mécanistiques et états de transition proposés sur la base de l'étude des composés modèles

L'étude des différents dithioacétals modèles nous amène à reconsidérer les états de transition précédemment proposés pour rationaliser l'induction sélective du produit 1,2-*syn* (section 2.2). Puisque l'encombrement stérique de SR_3 n'est pas un facteur déterminant pour l'induction stéréochimique, les états de transition présentés à la section 2.1.6, qui comportent des interactions gauches entre ce groupement (SR_3) et R_1 ou OR_2 (Figure 21, **A**, **D**, **E**, **F**), doivent maintenant être pris en compte.

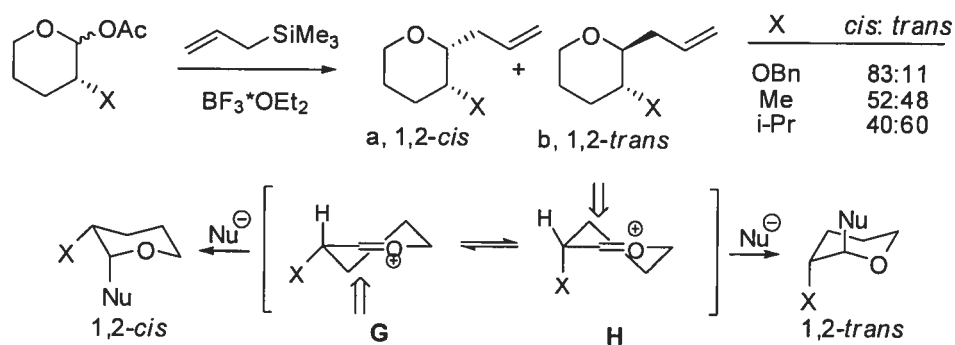
Figure 21. États de transition pour le couplage de la base azotée



De prime abord, étant donné l'impact important de la taille des groupements R_1 et OR_2 sur les sélectivités, il nous semble raisonnable de proposer **D** comme état de transition de plus basse énergie pour conduire au produit 1,2-*syn*, car il minimise l'interaction stérique entre ces groupements et le nucléophile. Ce dernier pourrait également bénéficier d'une stabilisation par donation σ du sulfonium par le lien en alpha le plus

riche en électrons. Ce type d'interaction a été démontré de façon concluante pour des substitutions d'oxocarbéniums cycliques (Schéma 30).⁸²

Schéma 30. Substitution d'acétals cycliques avec un alkoxy en C2⁸²



Cette réaction se conforme généralement au concept de Curtin-Hammett/Winstein-Holness⁸³ qui stipule que lorsqu'une réaction est plus lente que la vitesse d'interconversion d'intermédiaires réactionnels, le ratio des produits reflète la population de ces intermédiaires. La formation du composé 1,2-*cis* correspondrait à une attaque sur l'intermédiaire oxonium demi-chaîne **G** où le groupement **X** est en position pseudoéquatoriale; tandis que l'attaque sur le conformère **H**, où **X** est en position pseudoaxiale et qui correspondrait à une stabilisation Felkin-Anh (interaction entre σ^* du lien C-O et l'oxocarbénium), conduirait au produit 1,2-*trans*. Les attaques alternatives sur les intermédiaires **G** et **H** sont exclues, car elles conduiraient à des intermédiaires bateau-croisés hauts en énergie.

Les résultats expérimentaux indiquent que lorsque **X** = OBn le produit *cis* est majoritaire, ce qui tend à démontrer que ce groupement préfère la position pseudoéquatoriale.⁸² Cette préférence serait attribuable à des effets orbitaux.⁸² Puisque le lien σ_{C-H} est un donneur très significativement supérieur au lien σ_{C-O} ,

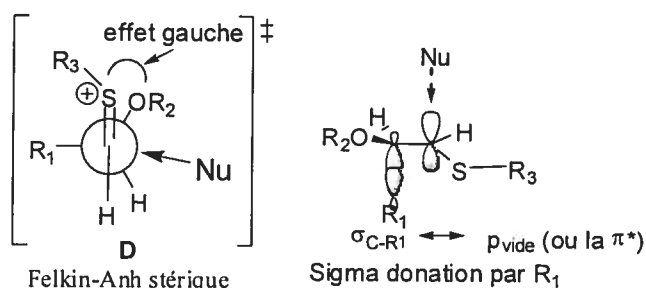
⁸² Ayala, L.; Lucero, C.G.; Romero, J.A.C.; Tabacco, S.A.; Woerpel, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521.

⁸³ a) Seeman, J.I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83. b) Seeman, J.I. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42.

l'hyperconjugaison entre ce lien électrodonneur pseudoaxial en C-2 et l'orbitale adjacente 2p du carbone cationique permet une meilleure stabilisation du conformère **G** par rapport au conformère **H** (Schéma 30).^{82,84} L'étude d'oxocarbéniums cycliques à cinq membres permet d'arriver à des constats similaires,⁸⁵ et ce type de stabilisation a également été démontré sur des carbocations acycliques.⁸⁶

En transposant les conclusions de cette étude aux intermédiaires sulfoniums, on constate que **C**, **D**, **E**, **F** bénéficient d'une stabilisation par des liens donneurs σ_{C-H} et σ_{C-R1} orthogonaux au sulfonium, contrairement à **A** et **B** (Figure 21). L'intermédiaire **D**, qui demeure l'état de transition favorisé pour les raisons stériques mentionnées plus haut, pourrait profiter d'un facteur stabilisant additionnel, l'effet gauche. Cet effet tend, lorsqu'une liaison C1-C2 porte deux groupements électroattracteurs, l'un en C1 et l'autre en C2, à placer ces derniers en position gauche l'un par rapport à l'autre de façon à favoriser les interactions entre l'atome électropositif et les paires non liantes de l'autre hétéroatome (Figure 22).⁸⁷

Figure 22. Stabilisation de l'intermédiaire sulfonium – donation σ et effet gauche



Puisque l'intermédiaire sulfonium porte une charge formelle positive, il est un bon candidat pour ce type de stabilisation grâce aux paires d'électrons du groupement alkoxy en α .

⁸⁴ Alabugin, I.V.; Manoharan, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9011.

⁸⁵ Larsen, C.H.; Ridgway, B.H.; Shaw, J.T.; Smith, D.M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.

⁸⁶ Apeloig, Y.; Schleyer, P.V.R.; Pople, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5901.

⁸⁷ Liotta, D.C.; Hager, M.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5117. b) Wolfe, S. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 2.

Il est évidemment difficile d'évaluer précisément l'importance relative de ces divers effets électroniques (donation σ , effet gauche) et stériques, mais il semble que ces facteurs doivent être réunis pour maximiser l'induction du produit 1,2-*syn*. Ainsi, l'érosion de sélectivité observée avec des groupements R_1 moins volumineux ($R_1 = \text{CH}_2\text{Bn}$, Tableau 10, entrée 3 et 4) pourrait être imputable à la contribution concurrente de **E**, qui bénéficie de l'effet gauche et de la donation σ C-H. Alors des groupements R_2 petits ($R_2 = \text{Me}$, Tableau 11, entrée 1), il paraît raisonnable d'attribuer l'érosion à **C** qui serait stabilisé par la minimisation de son dipôle.

Finalement, il est intéressant de constater que le modèle que nous proposons, basé sur des effets de donation σ et d'encombrement stérique, permet de rationaliser l'ensemble des résultats rapportés dans la littérature pour des réactions de substitution sur différents types d'acétals comportant un hétéroatome en α sans avoir à invoquer la participation anchimérique pour former des intermédiaires onium à trois membres, tel que les épisulfoniums. Certaines études portant sur des acétals cyclohexanones substitués d'un sulfure tendent d'ailleurs à démontrer que ces intermédiaires seraient moins stables que les espèces oxocarbéniums correspondantes (Figure 24).⁸⁸

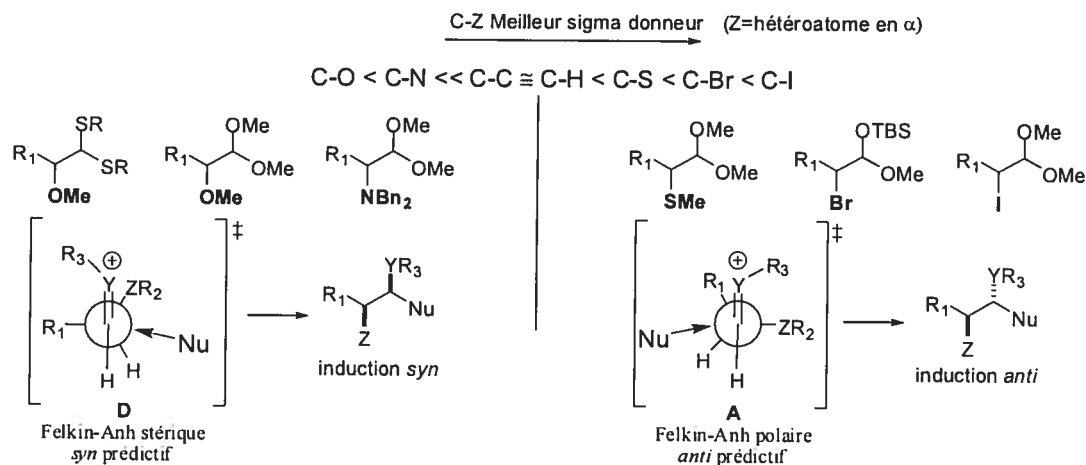
Figure 23. Intermédiaires épisulfonium et oxocarbénium⁸⁸



D'après le modèle que nous proposons, les liens $\sigma_{\text{C-O}}$ ou $\sigma_{\text{C-N}}$, étant de moins bons donneurs sigma que les liens $\sigma_{\text{C-C}}$ ou $\sigma_{\text{C-H}}$, favoriseraient l'état de transition **D** *syn* prédictif (conformère Felkin-Anh stérique), alors que les liens $\sigma_{\text{C-S}}$, $\sigma_{\text{C-Br}}$ et $\sigma_{\text{C-I}}$, de bons donneurs sigma, occuperaient la position orthogonale et favoriseraient donc l'état de transition *anti* prédictif **A** (conformère Felkin-Ahn polaire) (Figure 24).

⁸⁸ Billings, S.B.; Woerpel, K.A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5171-5178.

Figure 24. Importance de la donation σ pour déterminer le choix du groupement directeur



La classification de donation σ des différents liens, présentée à la Figure 24, est généralement acceptée dans la littérature,⁸⁴ quoique l'on débatten encore l'ordre de priorité entre les liens C-C et C-H.⁸⁹

⁸⁹ (a) Cieplak, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540. (b) Cieplak, A.S.; Tait, B.D.; Johnson, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447.

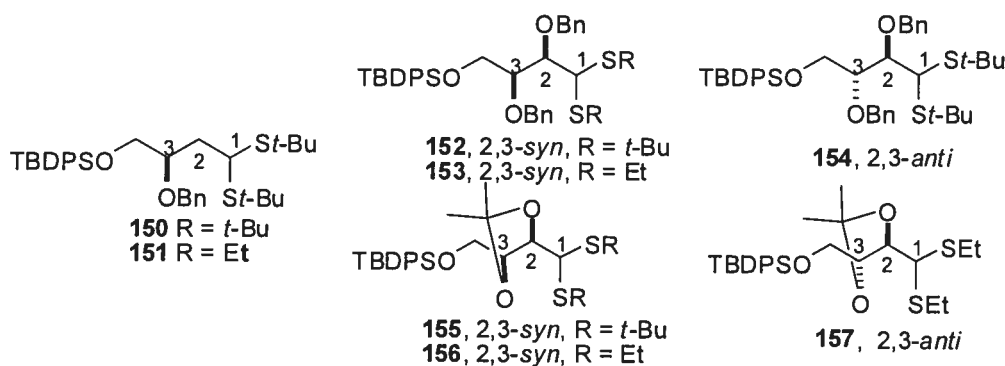
2.6 Impact de la stéréochimie relative des centres C2-C3 (2,3-*syn* et 2,3-*anti*) d' α,β -bis-alkoxydithioacétals sur l'induction

Dans le cadre du développement de notre approche acyclique pour la synthèse de nucléosides, plusieurs thioaminals ont été générés par le couplage de bases azotées sur des dithioacétals polyoxygénés.^{50,76} Une tendance claire a été dégagée de ces résultats, les 2,3-*syn*-bisalkoxydithioacétals conduisent à des sélectivités plus élevées en faveur du produit 1,2-*syn* que les 2,3-*anti*-bis-alkoxydithioacétals (section 1.3.1).

2.6.1 Objectifs de recherche

Cette différence marquée de sélectivité, tributaire de la stéréochimie relative des centres α et β , pourrait d'écouler d'une induction renforcée et non-renforcée de ces deux centres stéréogéniques lors de la substitution. En vue d'isoler l'induction apportée par le centre en β , nous allons préparer **150** et **151** comparer les *rd* obtenus à l'introduction de la base azotée sur ce dernier avec les *rd* générés par la substitution des composés **152**, **153** et **154** (2,3-*syn* et 2,3-*anti*), protégés de groupements benzyles (Figure 25).

Figure 25. Études modèles – dithioacétals 2,3-*syn* et 2,3-*anti*



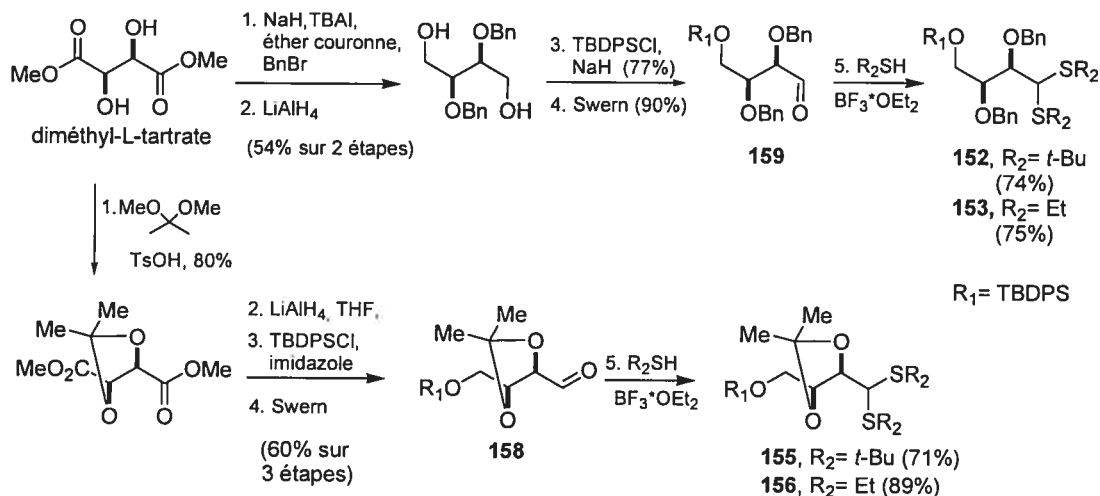
Ces α,β -bisalkoxyacétals acycliques adoptent vraisemblablement différentes conformations d'énergies relatives distinctes, selon la stéréochimie relative des centres en C2-C3, qui pourraient également influencer les niveaux d'induction asymétrique

généérés. Afin de limiter le degré de liberté conformationnel de ces dithioacétals, nous proposons d'imposer une conformation gauche entre les groupements alkoxy en C2-C3 en installant des groupements acétonides sur les alcools en α et β pour obtenir **155**, **156** et **157**.

2.6.2 Synthèse des composés modèles

La synthèse des dithioacétals **152**, **153**, **155** et **156** à partir du diméthyl-L-tartrate est présentée au Schéma 31. La protection des alcools secondaires du diméthyl-(L)-tartrate par des groupements acétonides ou des benzyles suivi d'une réduction au LiAlH_4 , d'une monoprotection sous forme de TBDPS et d'une oxydation de Swern, conduit respectivement aux aldéhydes **158**⁹⁰ et **159**. La thioacétalisation de ces derniers en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ génère les dithioacétals **152** et **155** ou **153** et **156** selon que l'on additionne du *tert*-butylthiol ou de l'éthanethiol au mélange réactionnel.

Schéma 31. Synthèse des 2,3-*syn*-bisalkoxydithioacétals **152**, **153**, **155** et **156**

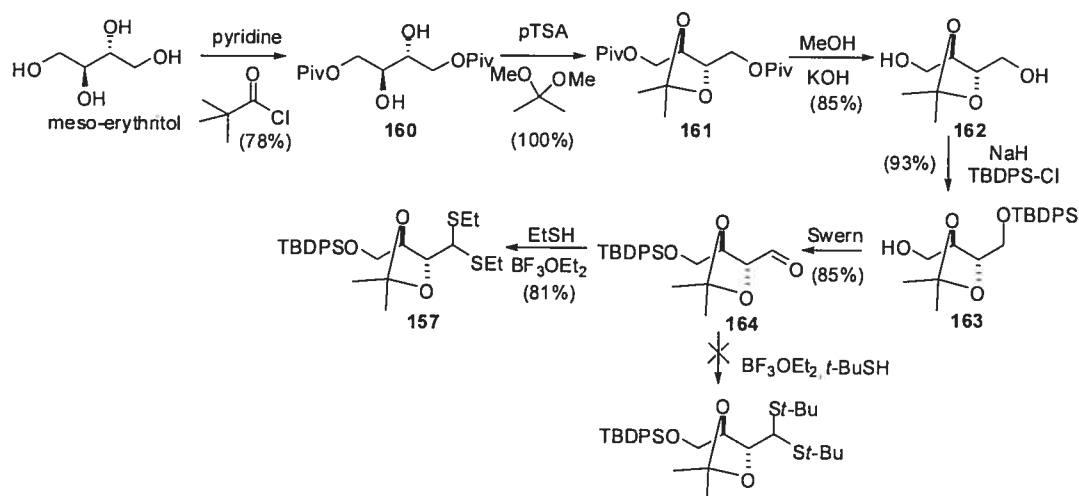


Le dithioacétal **157** est préparé à partir du méso-érythritol par la séquence de réactions présentées au Schéma 32. Une protection sélective par des pivaloates conduit au diol

⁹⁰ Composé connu : Dimopoulos, P.; Athlan, A.; Manaviazar, S.; George, J.; Walters, M.; Lazarides, L.; Aliev, A.E.; Hale, K.J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5369.

160 sur lequel un acétonide peut être installé.⁹¹ Le clivage des groupements pivaloyles, suivi d'une monoprotection avec un groupement TBDPS permet l'obtention de l'alcool **163**.⁹⁰ L'oxydation de ce dernier par une réaction de Swern conduit à l'aldéhyde **164** qui est ensuite thioacétalisé en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et d'éthanethiol pour générer le dithioacétal connu **157**.⁹² Notons qu'en présence de *tert*-butylthiol, le di-*tert*-butylthioacétal ne se forme pas.

Schéma 32. Synthèse du 2,3-*anti*-bisalkoxydithioacétal **156** protégé par un acétonide



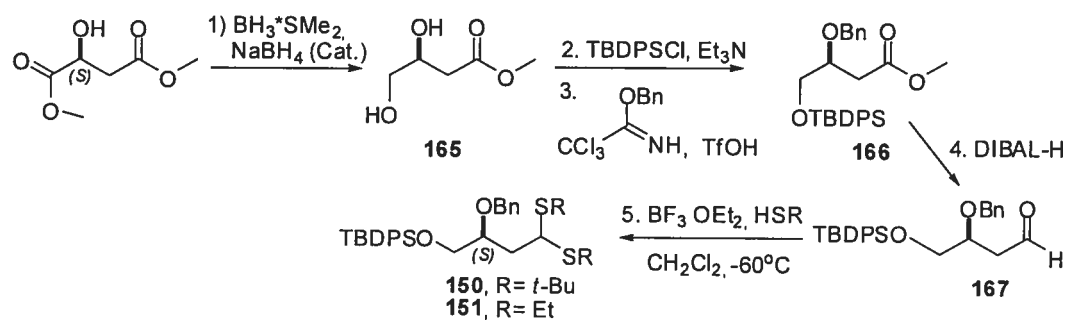
Quant aux dithioacétals 2-déoxy **150** et **151**, ces derniers sont préparés à partir du diol **165** provenant de la réduction sélective de l'acide (2*S*)-hydroxysuccinique diméthylester.⁹³ L'alcool primaire de ce dernier est protégé sélectivement à l'aide du TBDPSCl en présence d'une base et un groupement benzyle est installé sur l'alcool secondaire à l'aide du benzyl-2,2,2-trichloroacétimide en présence d'une quantité catalytique d'acide triflique (Schéma 33). L'ester **166** généré est réduit avec du DIBAL-H vers l'aldéhyde **167**. La thioacétalisation de **167** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et de *t*-butylthiol génère **150**, alors que **151** est formé en présence de EtSH.

⁹¹ Pottie, M.; Lathauwer, G.; De Vandewalle, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, *103*, 285-294.

⁹² Tadano, K.-I.; Maeda, H.; Hoshino, M.; Iimura, Y.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1946-1956.

⁹³ a) Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4067. b) Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem Lett.* **1984**, 1389.

Schéma 33. Synthèse des dithioacétals **150** et **151**



2.6.3 Résultats du couplage entre la thymine silylée et des bisalkoxydithioacétals 2,3-*syn* et 2,3-*anti*.

Les sélectivités obtenues pour le couplage des dithioacétals **152**, **153**, **154**, **150** et **151** avec la thymine persilylée en présence d'iode dans le THF à 0°C sont présentées au Tableau 14.

Tableau 14. Couplage de la thymine persilylée avec différents dithioacétals

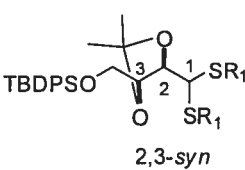
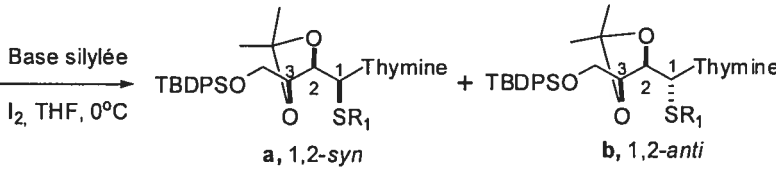
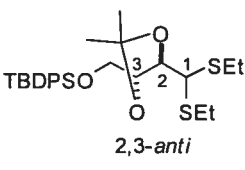
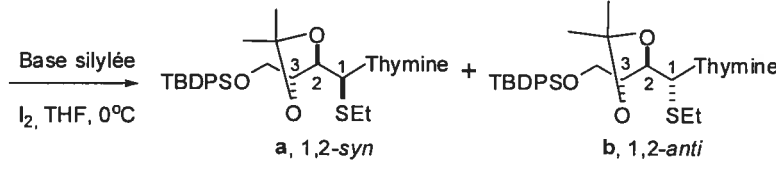
Entrée	Substrat	Produits	Ratio	Rdt (%)
	<p>2,3-<i>syn</i></p>	<p>Base silylée I₂, THF, 0°C</p> <p>a, 1,2-<i>syn</i> b, 1,2-<i>anti</i></p>		
1	152 , R = <i>t</i> -Bu	168a:168b	15 : 1	85
2	153 , R = Et	169a:169b	14 : 1	84
	<p>2,3-<i>anti</i></p>	<p>Base silylée I₂, THF, 0°C</p> <p>a, 1,2-<i>syn</i> b, 1,2-<i>anti</i></p>		
3	154	170a:170b	2 : 1	82
		<p>Base silylée I₂, THF, 0°C</p> <p>a, 1,3-<i>syn</i> b, 1,3-<i>anti</i></p>		
4	150 , R = <i>t</i> -Bu	171a:171b	1 : 1	77
5	151 , R = Et	172a:172b	1 : 1	86

Le couplage avec les dithioacétals **152** et **153** (2,3-*syn*) conduit aux thioaminals **168a:168b** et **169a:169b** dans des *rd* (1,2-*syn*:1,2-*anti*) de 15:1 et 14:1 respectivement. Par ailleurs, le couplage sur le dithioacétal **154** (2,3-*anti*) génère les thioaminals **170a:170b** dans un *rd* (1,2-*syn*:1,2-*anti*) significativement plus faible de 2:1 (entrées 1-3). Le ratio 1,3-*syn*:1,3-*anti* de 1 : 1 pour l'addition sur **150** et **151** indique que le centre en β n'ammène pas d'induction asymétrique (entrées 4 et 5). Ces résultats montrent que c'est la configuration relative des centres α et β qui cause l'importante différence

d'induction entre le couplage avec des dithioacétals 2,3-*syn* et 2,3-*anti* (entrée, 2-4) et non l'addition d'inductions indépendantes 1,2 et 1,3. Notons que la taille des groupements thioalkyles (Et versus *t*-Bu) n'influence pas de façon importante l'issue stéréochimique de la réaction, comme nous l'avions remarqué dans l'étude de dithioacétals modèles (section 2.3.1).

Les résultats de couplages effectués avec les dithioacétals protégés d'un α,β -acétone, présentés au Tableau 15, sont particulièrement intéressants tant d'un point de vue synthétique que mécanistique.

Tableau 15. Couplage de la thymine persilylée avec les dithioacétals **155**, **156**, et **157** protégés d'un groupement α,β -acétone

Entrée	Substrat	Produits	Ratio 1,2- <i>syn</i> :1,2- <i>anti</i>	% Rdt
	 2,3- <i>syn</i>	 a, 1,2- <i>syn</i> b, 1,2- <i>anti</i>		
1	155 , R ₁ = <i>t</i> -Bu	173a:173b	2.4:1	74
2	156 , R ₁ = Et	174a:174b	4:1	70
	 2,3- <i>anti</i>	 a, 1,2- <i>syn</i> b, 1,2- <i>anti</i>		
3	157	175a:175b	20:1	81

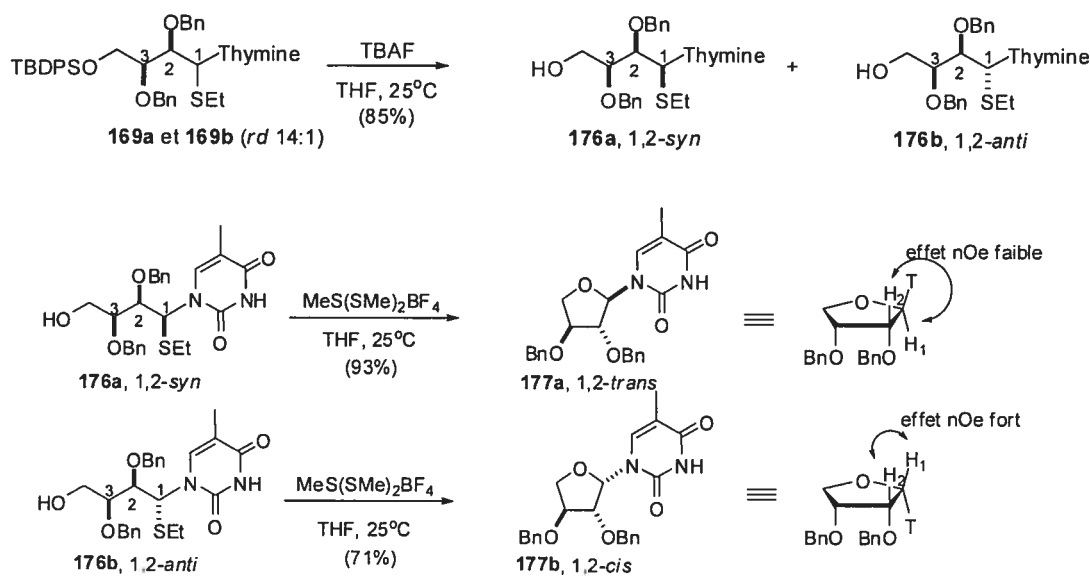
Avec ce groupement protecteur, qui force une configuration gauche entre les deux groupements alkoxy, le dithioacétal 2,3-*syn* conduit à un faible ratio 1,2-*syn*:1,2-*anti* de 2.4 :1 (R₁ = *t*-Bu, entrée 1) et 4 :1 (R₁ = Et, entrée 2), alors que le dithioacétal 2,3-*anti* conduit exclusivement au diastéréoisomère 1,2-*syn* (entrée 3). Cette stratégie nous permet donc d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités en faveur du produit 1,2-*syn* à partir d'un composé 2,3-*anti*. Il est ainsi possible par le simple choix du groupement

protecteur en C2-C3 d'obtenir des ratios élevés en faveur du thioaminal 1,2-*syn* peu importe la configuration relative des dithioacétals de départ.

2.7 Preuves de structures

La déprotection des thioaminals **169a** et **169b** conduit aux alcools **176a** et **176b**, séparables par chromatographie. Ces derniers ont ensuite pu être cyclisés séparément en présence de $\text{MeS}(\text{SMe})_2\text{BF}_4$ dans le THF pour générer les analogues de nucléosides **177a** et **177b** (Figure 34). L'intensité des signaux associés aux protons H1 et H2 lors d'expériences NOESY-2D suggère une relation 1,2-*trans* pour **177a** et une relation 1,2-*cis* pour **177b**. Notons aussi que les déplacements chimiques en RMN ^1H des H1 de **177a** et **177b** suivent également la corrélation précédemment rapportés dans notre laboratoire pour des 2-oxynucléosides.⁷⁶ Nous estimons que la relation 1,2-*syn* est également générée de façon majoritaire pour les thioaminals **168**, **173** et **174**.

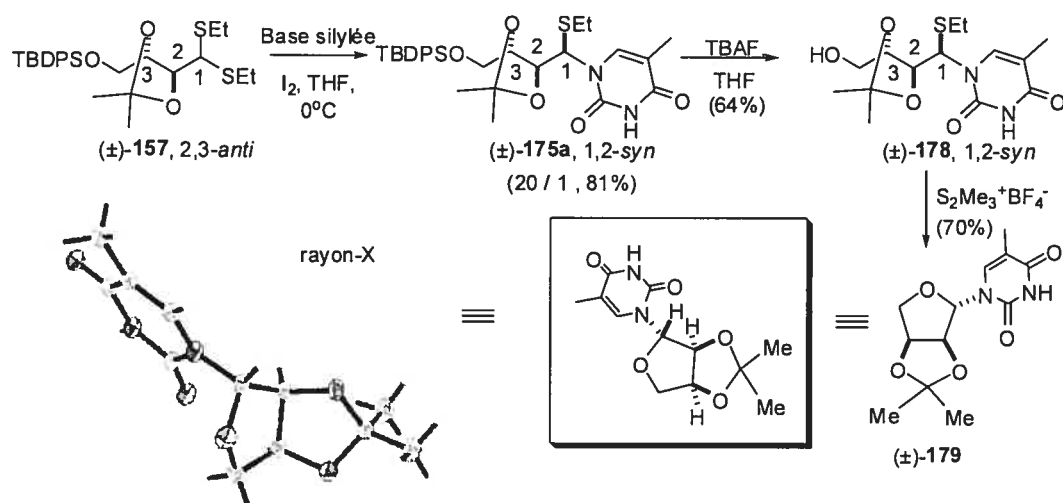
Schéma 34. Déprotection et cyclisation des thioaminals **169a** et **169b**



Une séquence similaire de déprotection et de cyclisation avec (\pm)-**175a** conduit à l'analogue de nucléoside cristallin (\pm)-**179** (Schéma 35). La spectroscopie par diffraction rayons-X de ce dernier démontre une relation 1,2-*trans*, relation à laquelle on

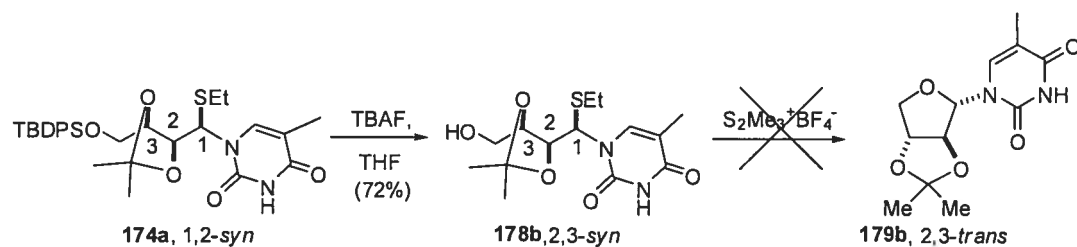
s'attendrait pour une cyclisation $C4' \rightarrow C1'$ avec déplacement de type S_N2 en $C1'$ d'un thioaminal 1,2-*syn*.

Schéma 35. Preuve de structure (par rayon-X) pour (±)-179



Aucune étude de structure n'a été effectuée pour les thioaminals 170a, 170b, 171a, 171b, 172a et 172b. Nous présumons que 170a et 170b suivent la tendance générale de sélectivité en faveur des produits 1,2-*syn*. Notons que le composé 178b, provenant de la déprotection de 174a, ne cyclise pas vers 179b dans les conditions employées pour générer 179 (Schéma 36).

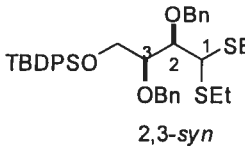
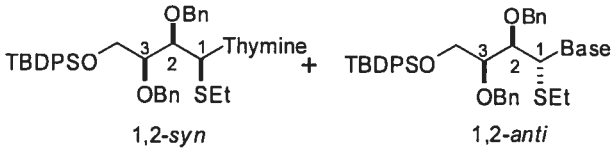
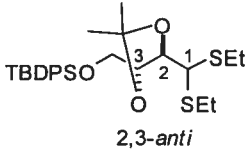
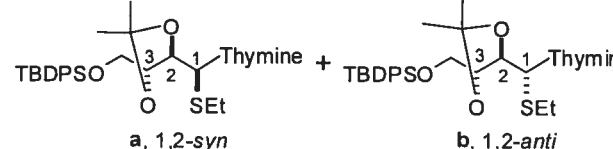
Schéma 36. Tentative de cyclisation de (3-épi)-178



2.8 Modèle proposé et discussion mécanistique

L'inversion très marquée des tendances de sélectivités avec des bis-alkoxyaldéhydes protégés par un 2,3-acétonide a un intérêt synthétique indéniable, puisqu'en ajustant notre stratégie de groupements protecteurs, il nous sera maintenant possible d'obtenir des diastéréosélectivités 1,2-*syn* très élevées peu importe la configuration des groupements alkoxy en α et β (Tableau 16).

Tableau 16. Couplage de la thymine persilylée avec les dithioacétals **153** et **157**

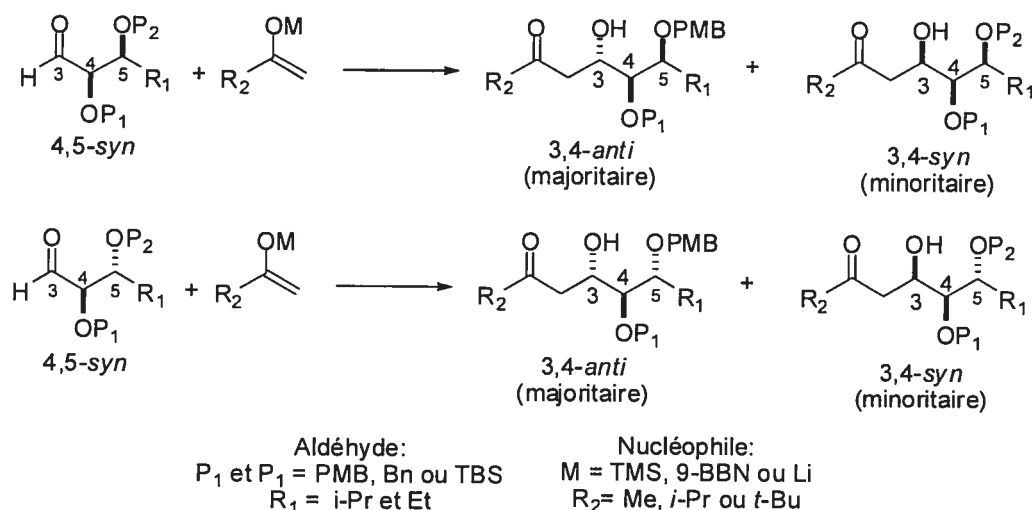
Entrée	Substrat	Produits	Ratio 1,2- <i>syn</i> :1,2- <i>anti</i>	% Rdt
1	 2,3- <i>syn</i>	Base silylée I_2 , THF, 0°C  1,2- <i>syn</i> + 1,2- <i>anti</i>	14 : 1	82
2	 2,3- <i>anti</i>	Base silylée I_2 , THF, 0°C  a, 1,2- <i>syn</i> + b, 1,2- <i>anti</i>	20:1	81

L'impact important des configurations relatives sur la sélectivité est aussi fascinant d'un point de vue mécanistique et pourrait permettre un raffinement de nos modèles d'états de transition. Ce phénomène n'a jamais été décrit dans des additions sur des acétals, mais dans la prochaine section, nous présenterons des travaux ayant aussi relevé ce type d'effet sur l'induction dans des réactions d'additions nucléophiles sur des bis-alkoxyaldéhydes protégés avec différents groupements protecteurs.

2.8.1.1 Contrôle acyclique lors d'aldols sur des α,β -bis-alkoxyaldéhydes : modèle Cornforth modifié

Le groupe du professeur Evans a récemment rapporté une série de résultats d'addition d'énolates dérivés de méthylcétone sur des α,β -bis-alkoxyaldéhydes 4,5-*syn* et 4,5-*anti* avec une activation monodentate (Schéma 37).⁹⁴ L'induction π -faciale acyclique en faveur du produit 3,4-*anti* varie selon la taille des groupements protecteurs (P1 et P2), le type de métal attaché à l'énolate (M) et la taille du nucléophile (R₂). Cependant, l'étude parallèle d'aldéhydes 2,3-*syn* ou 2,3-*anti*, à paramètres constants, démontre une tendance inverse à celle que nous avons relevée avec les dithioacétals (section 2.6.3).

Schéma 37. Additions d'énolates sur des α,β -bisalkoxyaldéhydes (activation monodentate)⁹⁴

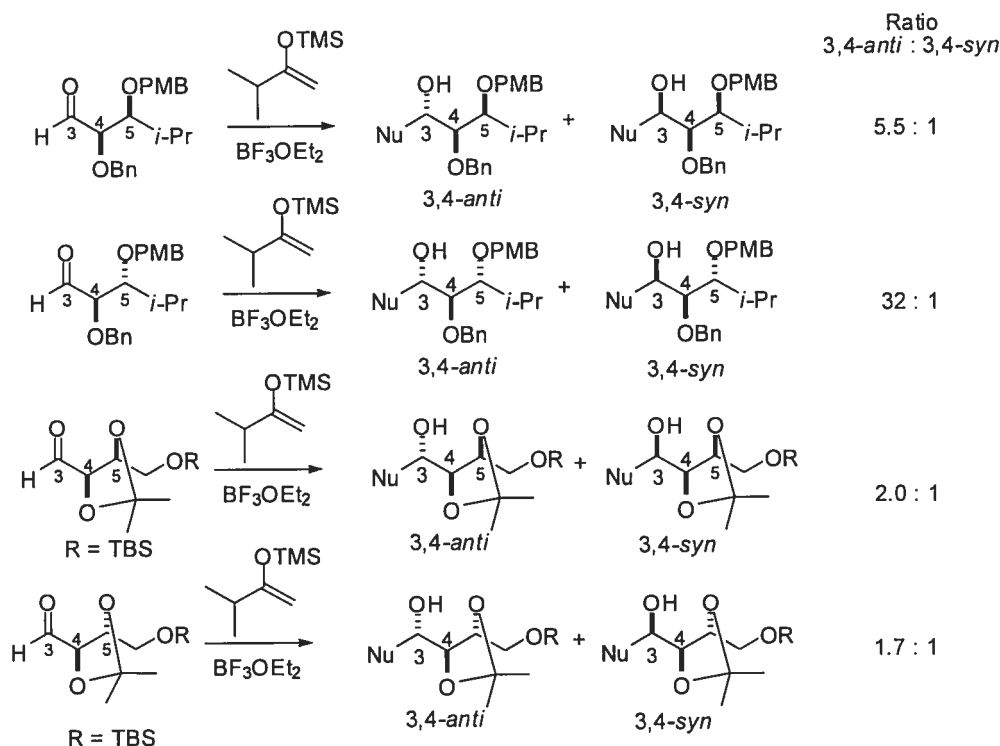


Cette tendance est illustrée au Schéma 38 avec certains résultats sélectionnés pour des additions en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et d'un nucléophile silylé de taille intermédiaire ($R_2 = i\text{-Pr}$, $M = \text{TMS}$). Les aldéhydes avec une configuration 4,5-*anti* réagissent pour donner des produits 3,4-*anti* avec des diastérosélectivités systématiquement supérieures aux additions sur des 4,5-*syn* aldéhydes. Par contre, lorsqu'un acétonide est installé sur

⁹⁴ Evans, D. A.; Cee, V. J., Siska S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9433.

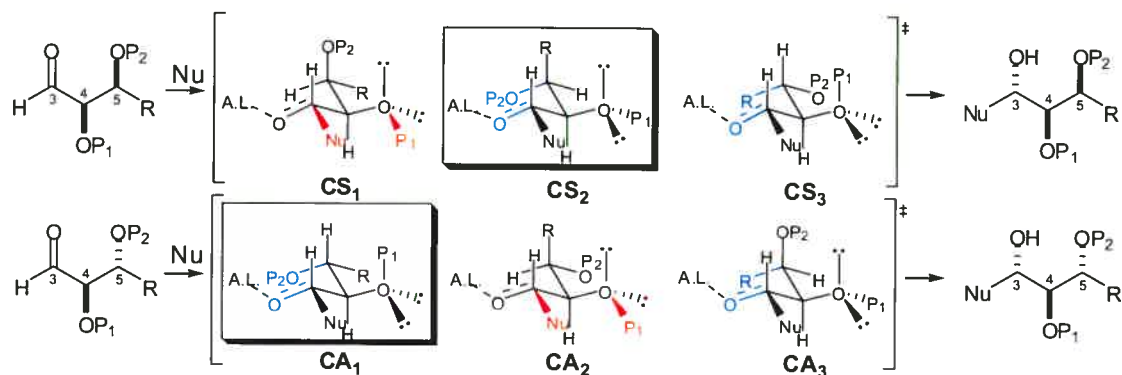
les alcools en α et β , des sélectivités similaires sont observées, peu importe la configuration relative des aldéhydes étudiés.

Schéma 38. Additions d'énolates sur des α,β -bisalkoxyaldéhydes : résultats obtenus avec un éther d'énol silylé de taille intermédiaire⁹⁴



Un modèle d'état de transition Cornforth est proposé pour rationaliser ces tendances de sélectivités tributaires de la stéréochimie relative entre les centres α et β . L'attaque du nucléophile s'effectue sur la face de l'aldéhyde qui conduit au produit 3,4-*anti* et les liens α -C-O et C=O sont antiparallèles. Dans cet arrangement, trois structures de transition peuvent être proposées selon la rotation du lien C₄-C₅ pour les aldéhydes 4,5-*syn* (CS₁-CS₃) et 4,5-*anti* (CA₁-CA₃) (Figure 26).

Figure 26. États de transition Conforth pour des additions nucléophiles à des α,β -bisalkoxy aldéhydes 4,5-*syn* et 4,5-*anti*⁹¹



Dans ces représentations, le groupement β -alkoxy dicte la position dans l'espace occupée par le groupement protecteur de l'oxygène en α . Ce groupement, à proximité du nucléophile, influencerait à son tour la sélectivité π -faciale. Les différents critères ci-dessous, basés sur les paradigmes établis pour l'induction asymétrique, permettraient d'évaluer l'énergie relative de ces états de transition:

- Les interactions *syn*-pentane entre le nucléophile et le substrat sont prohibitives.
- Les interactions *syn*-pentanes complètement développées entre les substituants α -OP₁ et les substituants en β , autres qu'un hydrogène, sont prohibitives.
- Les interactions *syn*-pentane en développement entre C=O et β -C-R sont plus coûteuses que celles entre C=O et β -C-OP.
- Les interactions *syn*-pentane complètement développées sont plus coûteuses énergétiquement que les interactions en développement.

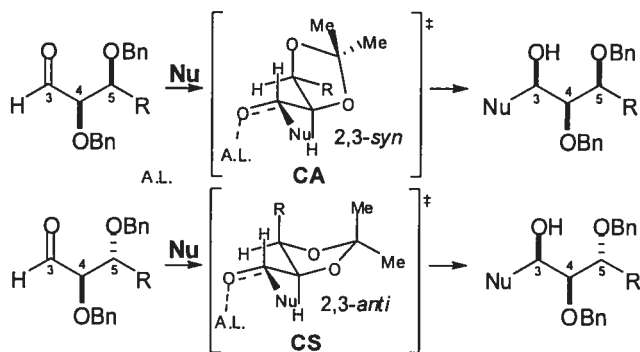
La Figure 26 montre les interactions *syn*-pentane prohibitives (surlignées en rouge) et en développement (surlignées en bleu). L'état de transition CS₁ devrait en principe être le plus favorable d'après les études de modèle d'induction-1,3,⁹² mais il souffre d'une interaction *syn*-pentane entre le nucléophile et le groupement P₁, et c'est pourquoi on lui

⁹² Evans, D.A.; Dart, M.J.; Duffy, J.L.; Yang, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322-4343.

préfère CS_2 , lui-même préférable à CS_3 , en accord avec le critère C (page 76). Une analyse similaire, appliquée aux états de transition des aldéhydes 4,5-*anti*, favorise la structure de transition CA_1 . Ces deux états de transition, CS_2 et CA_1 , comportent la même interaction *syn*-pentane entre C=O et β -C-OP, mais le positionnement optimal dans l'espace du centre en β de CA_1 expliquerait que les sélectivités π -faciales en faveur du produit 3,4-*anti* soient plus élevées.⁹⁴

La même analyse peut être appliquée à des aldéhydes comportant un acétonide en position α et β , mais cette liaison entre les deux groupements alkoxy élimine l'interaction entre le nucléophile et le groupement P_1 retrouvée dans les états de transition CS_1 et CA_2 (Figure 27).

Figure 27. Cornforth - α,β -bis-alkoxyacétonides aldéhydes *syn* et *anti*⁹⁴



Ces états de transition, d'énergies relatives plus rapprochées que CS_2 et CA_1 , deviendraient les états favorisés pour les α,β -bis-alkoxyaldéhydes 4,5-*syn* et 4,5-*anti* protégés par un acétonides (CS et CA , Figure 27), ce qui expliquerait l'obtention de diastéréosélectivités comparables avec ces deux aldéhydes de configurations différentes.

2.8.2 Étude mécanistique et états de transition pour l'addition diastéréosélective de bases azotées sur des bis-alkoxydithioacétals

À la lumière des résultats présentés à la section 2.6.3, il est clair que les états de transition Felkin-Anh polaire ainsi que Cornforth modifié, tel que suggéré par Evans pour rationaliser l'induction 1,2-*anti* lors d'additions sur des aldéhydes, ne peuvent être invoqués pour expliquer l'induction 1,2-*syn* que nous observons pour la formation des thioaminals étudiés. De ce fait, il n'est pas surprenant que les tendances de sélectivités rapportées entre des *bis*-alkoxyaldéhydes 2,3-*syn* et 2,3-*anti* divergent aussi de celles que nous avons décrites avec les dithioacétals correspondants.

Dans le contexte de l'étude de mécanismes de réactions sous contrôle cinétique impliquant des intermédiaires radicalaires et des oxoniums reliés à des auxiliaires chiraux,^{96,97} notre groupe de recherche avait proposé certains modèles qualitatifs qui mettaient en cause des états de transition distincts menant aux produits majoritaires et minoritaires. Les différences relatives d'énergie entre ces derniers permettaient de rationaliser les sélectivités générées, et ces différences pouvaient trouver leur origine tant dans la diminution de l'énergie de l'état de transition menant au produit majoritaire qu'à une augmentation de l'énergie de l'état de transition menant au produit minoritaire. De façon analogue, *nous proposons d'incorporer l'analyse d'Evans (section 2.8.1.1) qui a l'élégance de prendre en compte la minimisation d'interactions syn-pentane développées et en développement, entre le nucléophile et les substituant des centres stéréogéniques en α et β , aux états de transition que nous avons privilégiés à la section 2.5. Ainsi, il nous sera possible de faire une analyse parallèle entre ces derniers pour identifier des différences d'énergie qui pourraient corroborer les différences de sélectivités observées expérimentalement.* Pour la formation des produits 1,2-*syn* (majoritaires), il s'agira donc d'examiner **D**, tandis que **C** et **E** seront considérés pour la formation des produits 1,2-*anti* (minoritaires).

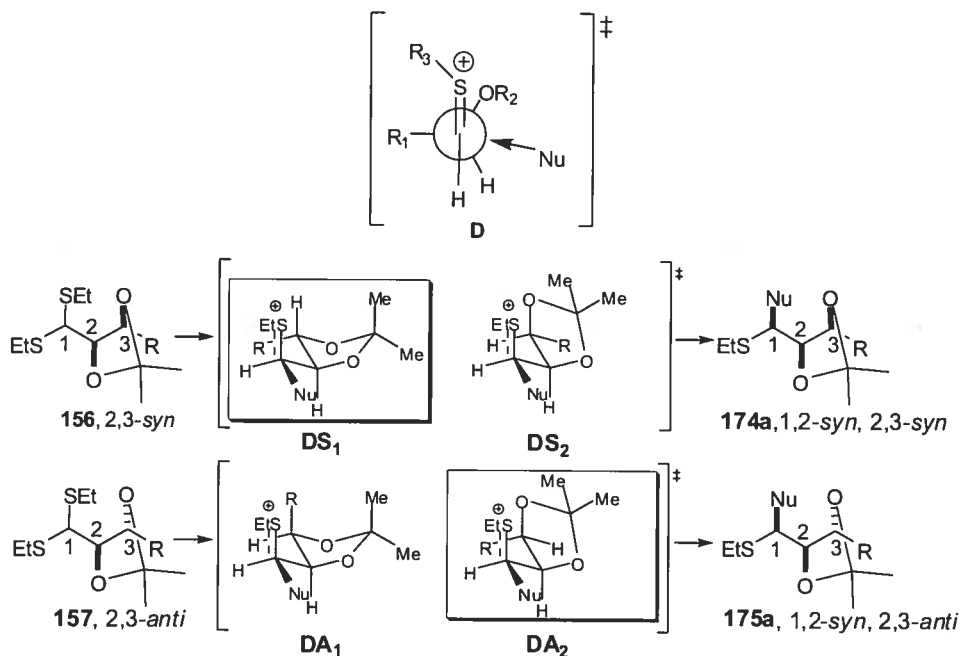
⁹⁶ Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, É.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S.R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276-9283.

⁹⁷ Guindon, Y.; Ogilvie, W.W.; Bordeleau, J.; Cui, W.; Durkin, K.; Gorys, V.; Juteau, H.; Lemieux, R.; Liotta, D.; Simoneau, B.; Yoakim, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 428.

Bis-alkoxydithioacétal protégé par un 2,3-acétonide :

Les résultats présentés à la section 2.6.3 démontrent un impact important de la stéréochimie relative des centres α,β -alkoxy sur les sélectivités, mais la tendance observée est inverse à celle rapportée pour les α,β -aldéhydes (section 2.6.3), et ce, autant avec des groupements protecteurs benzyles qu'avec des groupements acétonides. Puisque que ces groupements acétonides limitent les conformations possibles entre les liens C_2-C_3 , nous avons d'abord effectué l'analyse des structures de transition (section 2.8.1.1) sur ces derniers en appliquant l'état de transition **D**, proposé pour rationaliser la formation majoritaire des thioaminals 1,2-*syn* (section 2.5), aux deux conformations possibles pour les dithioacétals **156** (**DS₁** et **DS₂**) et **157** (**DA₁** et **DA₂**) (Figure 28).

Figure 28. États de transition **D** appliqués aux thioniums provenant de l'activation de **156** et **157** protégés par un 2,3-acétonide

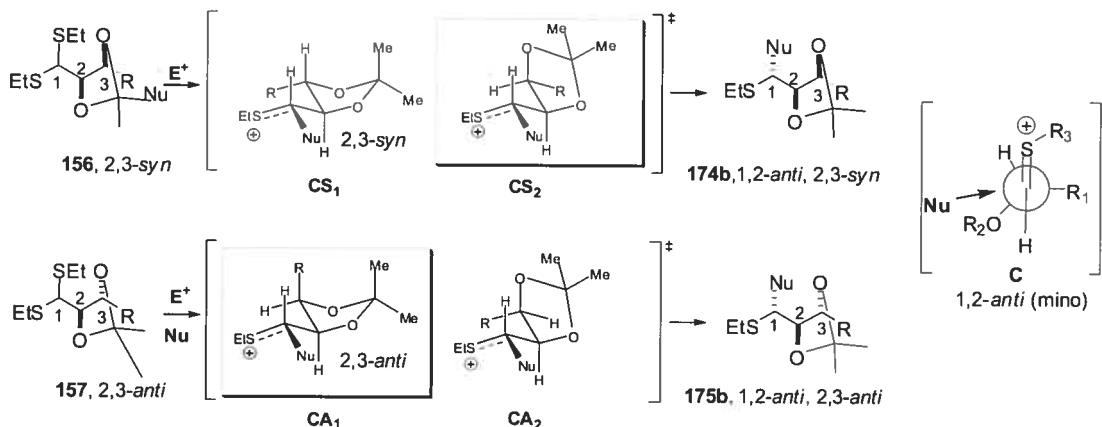


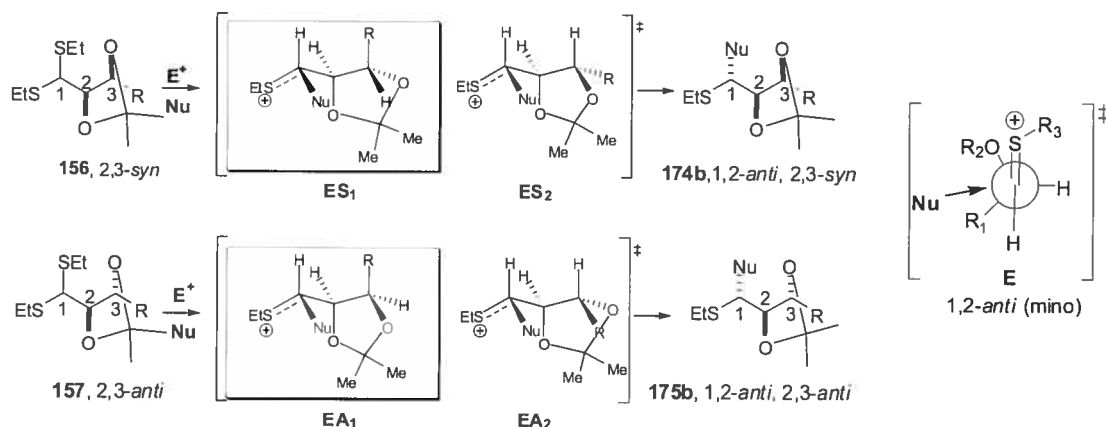
Cette analyse nous incite à privilégier l'état de transition **DS₁** pour l'acétonide **156** (2,3-*syn*), puisqu'il ne comporte pas d'interactions *syn*-pentanes déstabilisantes (illustrées en bleu); et **DA₂** pour l'acétonide **157** (2,3-*anti*), est préférable à **DA₁**, car l'interaction

$C=S^+R \leftrightarrow \beta-C-R$ est plus coûteuse que $C=S^+R \leftrightarrow \beta-C-OR$ (critère C à la page 76, interactions *syn*-pentane en développement). Il est intéressant de noter que **DS₁** devrait être de plus basse énergie que **DA₂**, qui comporte une interaction *syn*-pentane en développement. L'analyse unique de cette paire d'états de transition ne nous permet toutefois pas de rationaliser que l'acétonide **156** (2,3-*syn*) conduit à des diastéréosélectivités 1,2-*syn* moins élevées que l'acétonide **157** (2,3-*anti*) pour la formation des thioaminals **174a** et **175a** (1,2-*syn*).

Néanmoins, comme nous l'avons mentionné précédemment, un rapport de diastéréoisomères sous contrôle cinétique est engendré par une différence d'énergie entre les états de transition conduisant aux produits minoritaires et majoritaires; il est donc possible que la différence de diastéréosélectivité entre les configurations 2,3-*syn* et 2,3-*anti* soit due à une déstabilisation plus importante de l'état de transition conduisant au thioaminal minoritaire (1,2-*anti*-2,3-*anti*, **175b**, Figure 29). Nous avons donc effectué l'analyse des structures de transition conduisant aux produits **174b** et **175b**, ce qui nous amène à considérer les états de transitions *anti* prédictifs C (**CS₁**, **CS₂** et **CA₁**, **CA₂**) et E (**ES₁**, **ES₂** et **EA₁**, **EA₂**), identifiés à la section 2.5 (Figure 29).

Figure 29. États de transition *anti* prédictifs C et E appliqués aux thioniums provenant de l'activation de **156** et **157** protégés par un 2,3-acétonide

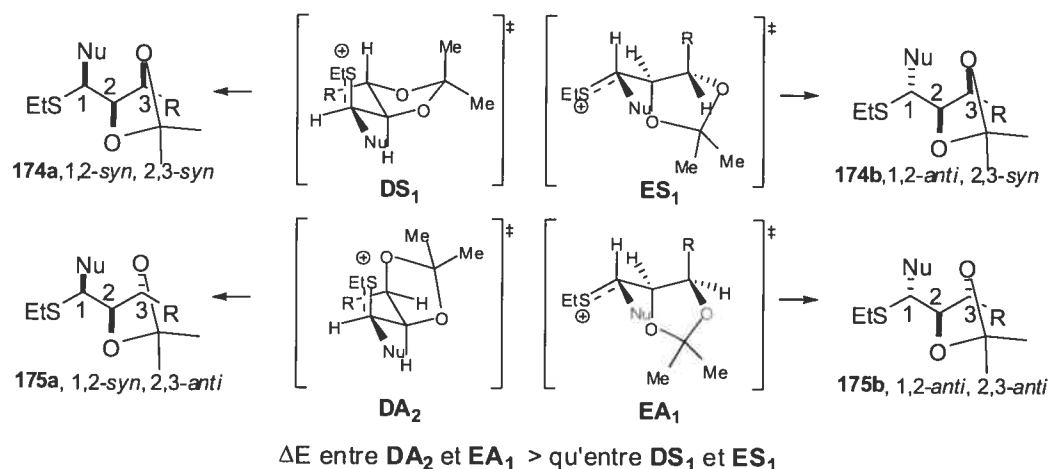




Alors que **CS₂** et **CA₁**, exempts d'interactions *syn*-pentane (contrairement à **CS₁** et **CA₂**), semblent équivalents en terme d'énergie relative et ne permettent donc pas d'expliquer une différence de tendance de sélectivité, **ES₁** est considérablement favorisé par rapport à **EA₁**, **EA₂** et **ES₂** qui comportent tous les trois une interaction *syn*-pentane prohibitive avec le nucléophile. Puisque **EA₁** comporte une interaction *syn*-pentane moins prohibitive que **EA₂**, les états de transition **ES₁** et **EA₁** conduisant aux produits minoritaires sont donc retenus pour une analyse parallèle avec les états de transition **DS₁** et **DA₂**, privilégiés pour les produits majoritaires avec des configurations relatives 2,3-*syn* et 2,3-*anti* (voir Figure 30).

À la Figure 30, on constate que malgré l'interaction *syn*-pentane en développement dans **DA₂** qui le déstabilise par rapport à **DS₁**, la présence d'une interaction *syn*-pentane prohibitive dans **EA₁** creuserait un écart d'énergie relatif beaucoup plus grand entre **DA₂** et **EA₁** qu'entre **DS₁** et **ES₁**. Cette différence d'énergie plus importante permettrait d'expliquer l'obtention de ratios plus élevés avec des dithioacétals 2,3-*anti* protégés d'un acétonide qu'avec des dithioacétals 2,3-*syn* correspondants.

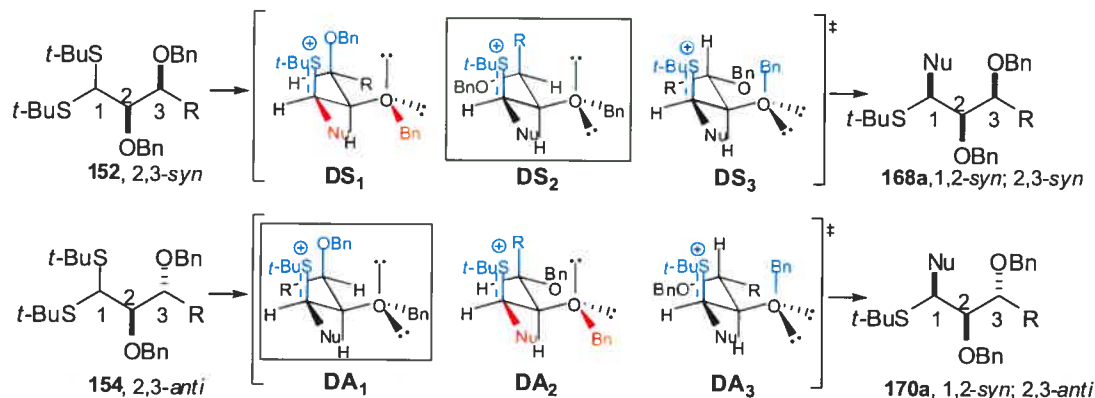
Figure 30. États de transition *anti* et *syn* prédictifs **D** et **E** appliqués aux thioniums provenant de l'activation de **156** et **157** protégés par un acétonide



Bis-alkoxydithioacétals protégés par des groupements benzyles :

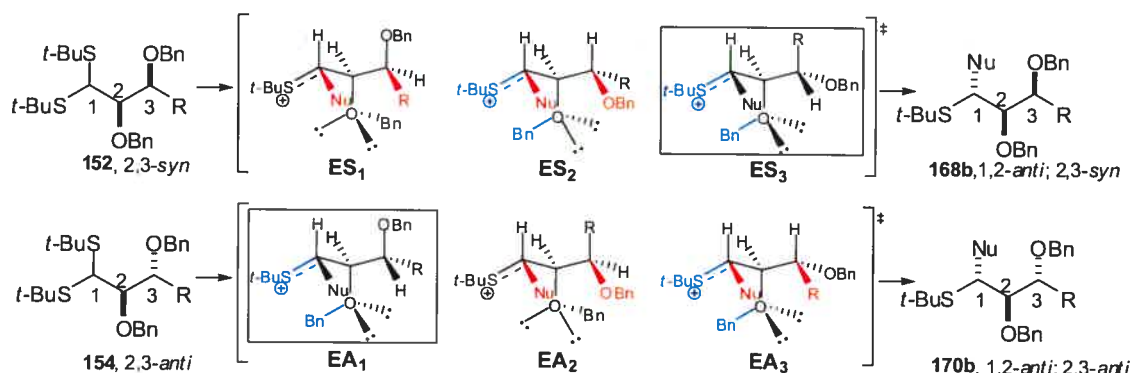
L'analyse des états de transition des dithioacétals **152** (2,3-*syn*) et **154** (2,3-*anti*) menant aux produits 1,2-*syn* est présentée à la Figure 31. Les états de transitions **DS₁** et **DA₂** peuvent être éliminés à cause d'une interaction *syn*-pentane prohibitive avec le nucléophile. Puisque l'installation de groupements protecteurs très encombrés (TBS⁷⁴) sur l'oxygène en α améliore significativement les ratios générés en faveur du produit 1,2-*anti*, les états de transition **DS₃** et **DA₃**, qui comportent une interaction *syn*-pentane avec ce groupement protecteur, sont également écartés. Les états de plus basse énergie seraient donc **DS₂** pour les dithioacétals-2,3-*syn* et **DA₁** pour les dithioacétals-2,3-*anti*.

Figure 31. États de transition *syn* prédictifs **D** appliqués aux thioniums provenant de l'activation de **152** et **154** protégés par des groupements benzyles



Or, selon le critère C (page 76), **DA**₁ serait plus bas en énergie que **DS**₂ et cet écart ne concorde pas avec l'observation de ratios plus élevés avec les dithioacétals 2,3-*syn*. Nous avons donc évalué l'énergie relative des structures de transition conduisant aux produits minoritaires par l'état de transition **E**, comme nous l'avons fait avec les dithioacétals protégés par un acétonide (Figure 32).

Figure 32. États de transition **E** (*anti* prédictif) appliqués aux thioniums provenant de l'activation de **152** et **154** protégés par des groupements benzyles

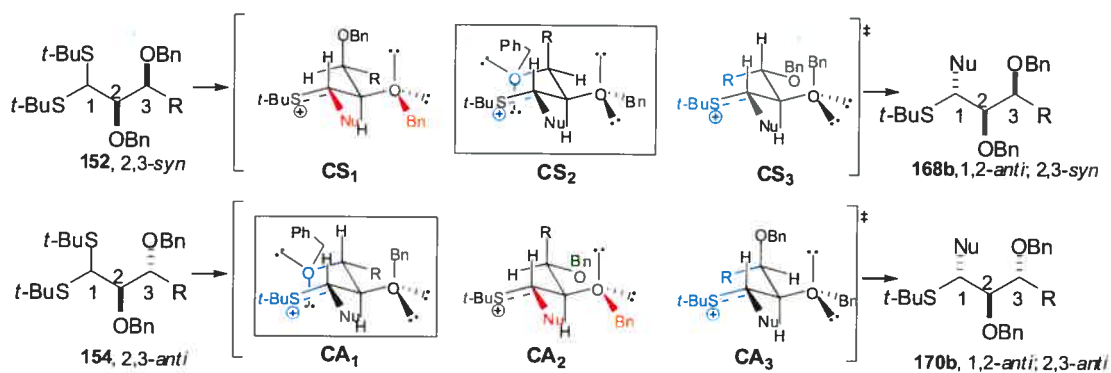


Les interactions *syn*-pentane prohibitives entre le nucléophile et les substituants en β éliminent les structures de transition **ES**₁, **ES**₂, **EA**₂ et **EA**₃. Les états de transition restants, **ES**₃ pour les dithioacétals 2,3-*syn* et **EA**₁ pour les dithioacétals 2,3-*anti*,

semblent être d'énergies relatives comparables en considérant les critères a-d (page 76), et donc ces états de transition *anti* prédictifs ne permettent pas non plus de rationaliser la différence de ratios observée entre les dithioacétals 2,3-*syn* et 2,3-*anti*.

En contrepartie, ces états de transition soulèvent des questions intéressantes quant au positionnement dans l'espace des doublets d'électrons de l'oxygène en α nécessaire pour avoir un effet gauche stabilisant optimal. Dans ces différents conformères, les doublets ne peuvent se placer en interaction 1,3-diaxiale avec le sulfonium sans forcer le groupement benzyle à développer des interactions *syn*-pentane prohibitives avec le nucléophile ou le groupement en β (Figure 32). Le positionnement du groupement α -C-OBn dans ES_3 et EA_1 pourrait, en plus d'amener une interaction coûteuse en énergie, empêcher la stabilisation par effet gauche avantageant potentiellement l'état de transition E par rapport à C. Notons que cet arrangement dans l'espace n'était pas retrouvé dans les états de transition proposés pour les groupements acétonides (Figure 30). Ainsi, pour les composés **152** et **154** avec des groupements benzyles, l'état de transition C qui favorise les structure CS_2 et CA_1 (voir Figure 33 et modèle Conforth section 2.5) pourrait être préférable à E.

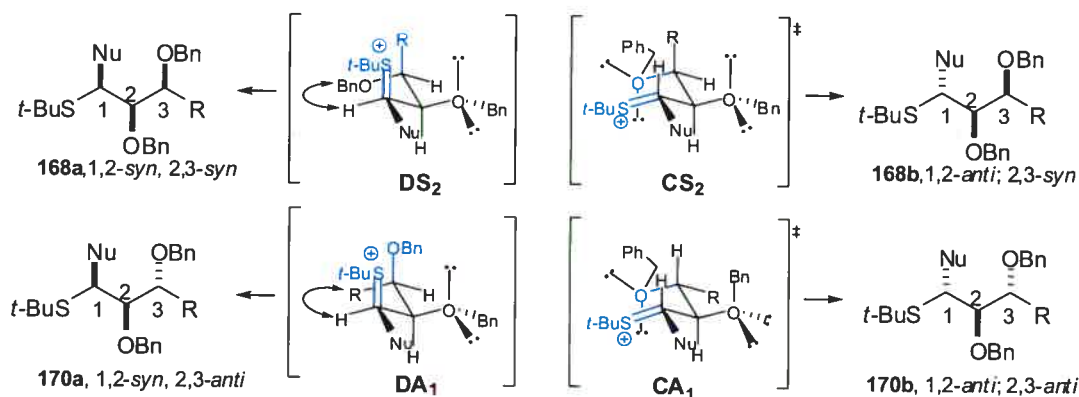
Figure 33. États de transition C (*anti* prédictifs) appliqués aux thioniums provenant de l'activation de **152** et **154** protégés par des groupements benzyles



D'autant plus que ces derniers (**CS₂** et **CA₁**) comportent une interaction *syn*-pentane en développement $\beta\text{-C-O} \leftrightarrow \text{C}=\text{S}^+\text{R}$ moins coûteuse en énergie que $\alpha\text{-C-OBn} \leftrightarrow \text{C}=\text{S}^+\text{R}$ retrouvée dans **ES₃** et **EA₁** (critère C, page 76).

Or, comme nous l'avons expliqué précédemment (Figure 26, page 76), l'état de transition **CS₂** a un arrangement moins optimal (interactions diaxiales $\text{H} \leftrightarrow \text{R}$ et $\text{H} \leftrightarrow \text{Bn}$) que **CA₁** et cette différence expliquerait que des aldéhydes 2,3-*anti* conduisent à de meilleurs *rd* que les aldéhydes-2,3-*syn*. Dans notre cas, cette différence pourrait permettre d'expliquer un plus grand écart d'énergie relative entre **CS₂** et **DS₂** qu'entre **CA₁** et **DA₁**, à condition de considérer que **DS₂** et **DA₁** soient d'énergies relatives comparables. Ce dernier constat impliquerait que la différence d'énergie relative entre une interaction diaxiale $\beta\text{-C-OBn} \leftrightarrow \text{H-C}=\text{S}^+\text{R}$ et $\beta\text{-C-R} \leftrightarrow \text{H-C}=\text{S}^+\text{R}$ soit comparable à la différence d'énergie relative entre l'interaction *syn*-pentane en développement $\beta\text{-C-OBn} \leftrightarrow \text{C}=\text{S}^+\text{t-Bu}$ et $\beta\text{-C-R} \leftrightarrow \text{C}=\text{S}^+\text{t-Bu}$ (ces interactions sont indiquées par des flèches doubles dans **DS₂** et **DA₁** à la Figure 34).

Figure 34. États de transition **D** et **C** appliqués aux thioniums provenant de l'activation de **152** et **154** protégés par des groupements benzyles indépendants



En résumé, ces analyses d'états de transition nous ont amené à émettre certaines hypothèses quant à l'origine des différences de tendances de sélectivités pour des dithioacétals ayant des stéréochimies relatives 2,3-*syn* ou 2,3-*anti*. Des études de

modélisation pourraient éventuellement permettre d'ajouter un éclairage supplémentaire sur l'origine de ces résultats.

2.9 Conclusion

En conclusion, l'analyse des interactions entre les groupements α et β , ainsi qu'entre ces groupements et le nucléophile dans les différents états de transition, nous a permis de discriminer entre les états de transition favorisés les plus susceptibles de conduire aux produits majoritaires et minoritaires. Contrairement à Evans, qui identifie des différences entre les énergies relatives des états de transition *anti*-prédictifs conduisant aux produits majoritaires, il semble que dans notre cas, ces différences s'expliquent par des écarts d'énergie relative marqués entre les états de transition conduisant aux produits minoritaires. Cette analyse nous amène à postuler que la différence de *rd* observée lors de couplage impliquant des dithioacétals protégés d'un α,β -acétonide de configuration 2,3-*syn* et 2,3-*anti* provient d'une différence d'énergie relative entre les paires d'états de transitions **DS₁-ED₁** et **DA₂-EA₁**, alors que cette différence pour les dithioacétals protégés de groupements α,β -benzyles provient d'un écart entre **DS₂-CS₂** et **DA₁-CA₁**. Dans ce dernier cas, l'hypothèse implique de prendre en considération les interactions diaxiales entre certains groupements et suggère qu'une orientation optimale dans l'espace des doublets d'électrons du groupement α -OBn soit nécessaire pour permettre un effet gauche stabilisateur.

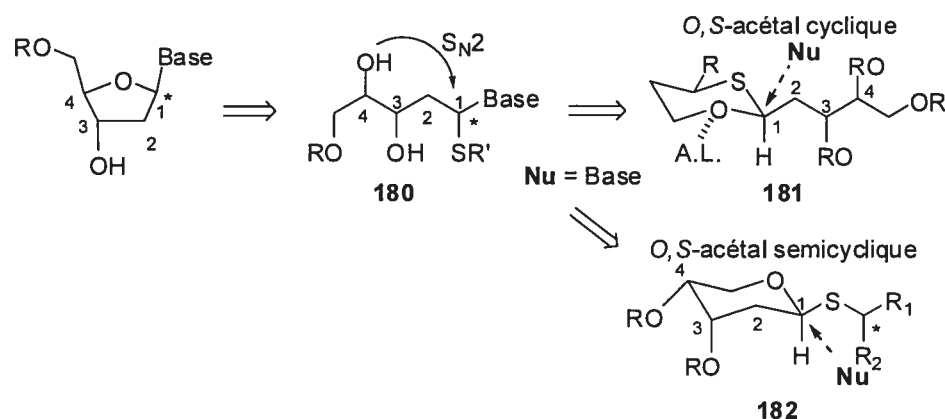
Il est aussi important de souligner qu'il est possible, par le simple choix des groupements protecteurs, d'induire de fortes diastéréosélectivités en faveur des produits 1,2-*syn* lors d'addition de nucléobases sur des dithioacétals, nonobstant la stéréochimie du centre en β .

Chapitre 3.

Approche acyclique pour la synthèse de 2'-déoxynucléosides par l'ouverture d'acétals chiraux

La synthèse d'analogues de nucléosides de type 2'-déoxy représente un défi synthétique important, car il est difficile d'introduire sélectivement la base azotée sur un sucre préformé sans groupement directeur en C2'. Nous nous sommes donc questionnés sur la possibilité d'aborder ce problème par notre approche acyclique qui impliquerait dans ce contexte la cyclisation C4'→C1' de 2-déoxythioaminals **180** (Figure 35). Évidemment, il ne serait possible de profiter de l'induction-1,2 sur laquelle nous avons capitalisé dans le chapitre précédent pour obtenir ce type d'intermédiaire et c'est pourquoi nous avons décidé d'explorer deux nouvelles voies de synthèse pour ce type de thioaminals.

Figure 35. Synthèse de 2'-déoxy-nucléosides par la voie acyclique



La première consisterait à profiter de la présence de chiralité sur **181**, un *O,S*-acétal cyclique, pour induire la formation sélective du thioaminal incorporant la nucléobase. Cette stratégie nécessitera une activation chimiosélective de l'oxygène du cycle par un acide de Lewis afin de cliver le lien C-O et permettre une substitution par la base azotée pour générer **180**. La deuxième stratégie consisterait à introduire un centre chiral sur un thioglycoside pour former le *O,S*-acétal semicyclique (**182**) qui pourrait également

induire la formation sélective du 2-déoxythioaminal après une substitution par la nucléobase en présence d'acides de Lewis.

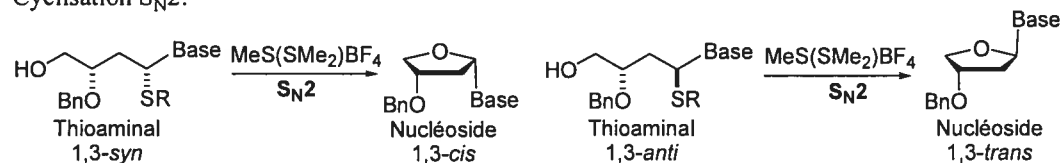
De nombreux travaux ont été rapportés pour ce type d'ouverture d'acétal chiral. Ces derniers seront brièvement résumés après la présentation d'une étude préliminaire visant à évaluer la diastéréosélectivité de la cyclisation C4'→C1' de thioaminals ne comportant pas de groupement alkoxy en C2'.

3.1 Étude préliminaire pour la cyclisation intramoléculaire de 2-déoxy thioaminals

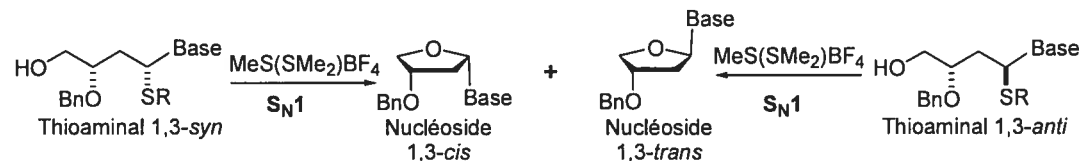
Dans un premier temps, nous avons voulu étudier la cyclisation de thioaminals 2-déoxy (tels que **180**, Figure 35) afin de nous assurer que le centre thioaminal généré par l'ouverture d'un acétal chiral soit inversé par un processus S_N2 sans érosion de sélectivité. Un thioaminal 1,3-*syn* devrait conduire exclusivement au nucléoside 1,3-*cis*, alors qu'un thioaminal 1,3-*anti* devrait générer le nucléoside 1,3-*trans* (Schéma 39). Toutefois, dans l'éventualité où la cyclisation procéderait par un mécanisme S_N1, chacun de ces thioaminals générerait une distribution similaire de nucléosides *cis* et *trans* (Schéma 39).

Schéma 39. Cyclisation 2-déoxythioaminal (S_N2 versus S_N1)

Cyclisation S_N2:



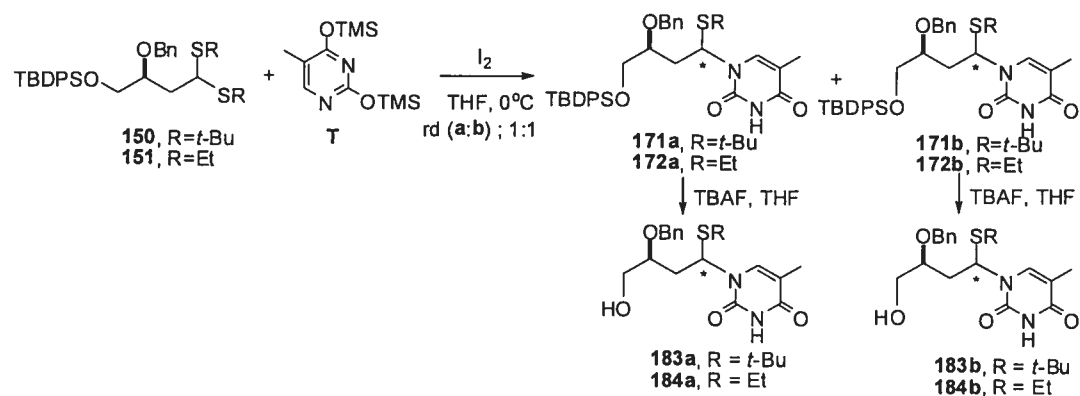
Cyclisation S_N1:



3.1.1 Préparation de 2-déoxy thioaminals modèles

Le couplage de la thymine persilylée avec le dithioacétal **150** en présence d'iode permet l'obtention des thioaminals **171a** et **171b** dans un *rd* de 1:1 (comme précédemment rapporté à la section 2.6.3). Après une séparation sur silice, le groupement silylé est clivé pour donner les précurseurs de cyclisation 2-déoxythioaminal **183a** et **183b**. Les composés **184a** et **184b** sont obtenus par cette même voie de synthèse à partir de **151**.

Schéma 40. Synthèse des précurseurs de cyclisation 2-déoxythioaminal **183** et **184** à partir de **150** et **151**.

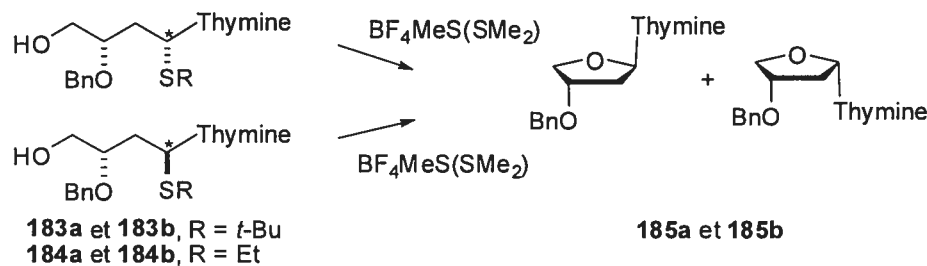


3.1.2 Résultats de la cyclisation C4'→C1' des 2-déoxythioaminals **183** et **184** en présence de DMTSF.

L'étude de la cyclisation des 2-déoxythioaminals 1,3-*syn* et 1,3-*anti* **183** et **184** par une activation à l'aide de 1.5 équivalent de DMTSF est présentée au Tableau 17. Les thioaminals sont traités séparément dans différents solvants pour conduire aux nucléosides 1,3-*cis* et 1,3-*trans* **185**. La cyclisation de **183a** dans le THF conduit à un mélange de nucléosides **185a**:**185b** de 3 : 1, alors que son diastéréoisomère **183b** conduit à un rapport inverse de 1 : 4 (entrées 1 et 5, Tableau 17). Dans l'acétonitrile, **183a** conduit à un *rd* de nucléosides **185a**:**185b** de 2.5 : 1, alors qu'un mélange de 1 : 1

est généré à partir de **183b** (entrées 2 et 6, Tableau 17). Lorsque la cyclisation est accomplie dans l'éther, des *rd* de produits cyclisés **185a**:**185b** de 10 : 1 et de 1 : 10 sont générés à partir de **183a** et **183b**, respectivement (entrées 3 et 7, Tableau 17). Les thioaminals S*Et* **184a** et **184b** conduisent quant à eux à des rapports comparables à leurs analogues S-*t*-Bu **183a** et **183b** dans l'éther (entrées 4 et 8, Tableau 17).

Tableau 17. Cyclisation C4' → C1' des 2-déoxythioaminals **183** et **184** en présence de DSTF



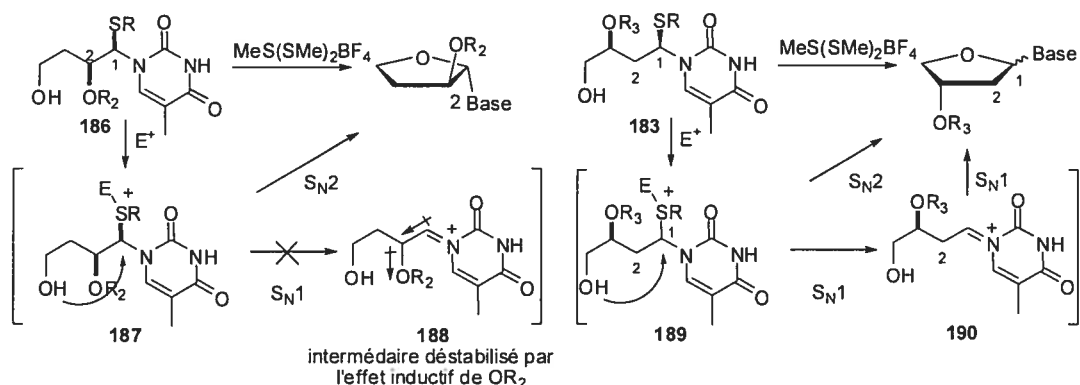
Entrée	Substrat	Solvant	Ratio 185a : 185b
1	183a , R = <i>t</i> -Butyl	THF	3 : 1
2	183a , R = <i>t</i> -Butyl	MeCN	2.5 : 1
3	183a , R = <i>t</i> -Butyl	Et ₂ O	10 : 1
4	184a , R = Et	Et ₂ O	9 : 1
5	183b , R = <i>t</i> -Butyl	THF	1 : 4
7	183b , R = <i>t</i> -Butyl	MeCN	1 : 1
6	183b , R = <i>t</i> -Butyl	Et ₂ O	1 : 10
8	184b , R = Et	Et ₂ O	1 : 9

3.1.3 Discussion

L'érosion des diastéréosélectivités pour la formation des nucléosides **185a** et **185b** dans le THF, et de façon encore plus prononcée dans l'acétonitrile, indique que la cyclisation

des 2-déoxythioaminals **183** et **184** ne procède pas exclusivement par un mécanisme S_N2 , contrairement à la cyclisation des 2-alkoxythioaminals que nous avons précédemment étudiés (Figure 36). Cette différence de réactivité suggère que le groupement électroattracteur en C2' favorise la voie S_N2 par rapport à la voie S_N1 en déstabilisant par effet inductif la formation de l'iminium **188** (Figure 36).

Figure 36. Voies S_N1 et S_N2 pour des thioaminals et des 2-déoxythioaminals



En l'absence de ce groupement en C2', la voie S_N1 par l'intermédiaire iminium **190** semble devenir compétitive (Figure 36). Néanmoins, en effectuant la réaction dans l'éther, un solvant avec une constante diélectrique faible,⁹⁹ il semble être possible de déstabiliser cet intermédiaire iminium **190** et ainsi favoriser la voie S_N2 . À l'inverse, l'acétonitrile, un solvant avec une constante diélectrique élevée,⁹⁹ semble permettre une stabilisation plus importante de **190**, ce qui conduit à des ratios de cyclisation inférieurs. D'ailleurs, ces expériences effectuées dans l'acétonitrile suggèrent que le centre en C3 a un impact sur la diastéréosélectivité de la réaction (entrées 2 et 7, Tableau 17).

En somme, cette étude montre que le groupement alkoxy en C2' joue un rôle important dans le mécanisme de substitution intramoléculaire S_N2 du centre thioaminal. En l'absence de ce groupement électroattracteur, la voie S_N1 devient compétitive et amène

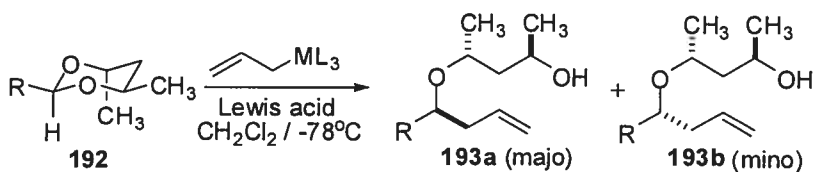
⁹⁹ Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry*, 4ième édition.; Kluwer Academic/Plenum: New York, 2000, part A, page 232-239.

une érosion des ratios diastéréomériques de la cyclisation. Il est cependant possible de favoriser la voie S_N2 et ainsi de conserver des ratios de cyclisation satisfaisants en effectuant la réaction dans des solvants avec de faibles constantes diélectriques.

3.2 Substitution d'acétals chiraux

La réaction de substitution à un centre acétal chiral activé par des acides de Lewis de titane induit la formation d'un centre asymétrique avec des rapports diastéréomériques très élevés (Tableau 18).¹⁰⁰ Ces derniers tendent à augmenter avec des acides de Lewis moins électrophiles (entrées 2 versus 1, Tableau 18), et des allylmétaux plus nucléophiles (entrées 3 versus 2, Tableau 18).^{101b-c}

Tableau 18. Ouverture d'un acétal chiral avec différents acides de Lewis de titane^{101b-c}



	Acide de Lewis	L ₃ M	Ratio 193a : 193b
1	TiCl ₄	Me ₃ Si	5.2 : 1 (87%)
2	TiCl ₄ / Ti(OiPr) ₄ (1 / 1)	Me ₃ Si	52 : 1 (96%)
3	TiCl ₄ / Ti(OiPr) ₄ (1 / 1)	Me ₃ Sn	192 : 1 (96%)

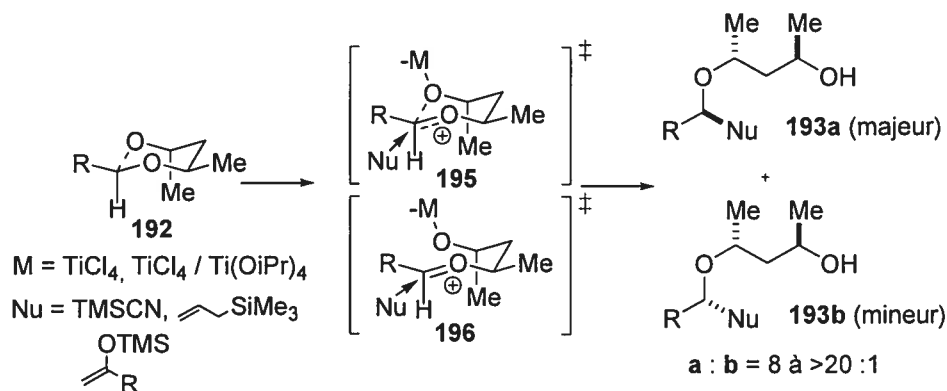
Cette induction sur une chaîne acyclique est intéressante d'un point de vue synthétique, mais aussi d'un point vu mécanistique, car l'issue stéréochimique de la substitution permet l'obtention d'information sur les intermédiaires réactionnels impliqués dans la

¹⁰⁰ (a) Johnson, W.S.; Harbert, C.A.; Stipanovic, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5279. (b) Johnson, W.S.; Harber, B.E.; Ratcliffe, B.E.; Stipanovic, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6188. (c) Bartlett, P.A.; Johnson, W.S.; Elliot, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2088. (d) Johnson, W. S.; Kevson, A.B.; Elliott, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 3757.

¹⁰¹ a) Denmark, S.E.; Wilson, T.M.; Almstead, N.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9258. (b) Denmark, S.E.; Almstead, N.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8089. c) Denmark, S.E.; Almstead, N.G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6458.

réaction (S_N1 versus S_N2). Johnson, un précurseur dans le domaine, a proposé un mécanisme impliquant l'état de transition **195** où le nucléophile déplace par une substitution S_N2 le complexe oxygène-métal (Schéma 41, intermédiaire **195**).¹⁰⁰

Schéma 41. Mécanisme de substitution d'acétals activés par un acide de Lewis¹⁰⁰



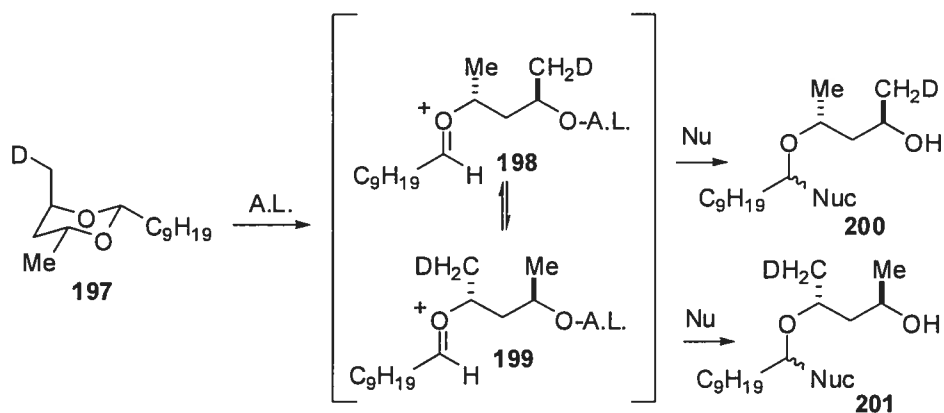
L'encombrement stérique favoriserait une complexation sélective de l'oxygène attaché au carbone portant le groupement méthyle axial.¹⁰⁰ Des études subséquentes de Heathcock, Bartlett, Yamamoto et plus tard de Denmark et Almstead amenèrent des indices qui soutiennent un mécanisme S_N1 impliquant un intermédiaire oxocarbenium.^{101,102} Le déplacement d'un ion de type serré (**196**, Schéma 42), conservant la stéréochimie de l'acétal de départ, conduirait aux sélectivités élevées générées par l'attaque du nucléophile. Bien que ce mécanisme permette de rationaliser l'issue stéréochimique de la réaction, la grande variabilité des résultats obtenus avec les différents modèles d'acétals étudiés n'a pas permis de conclusions définitives. De plus, les travaux de Sammakia¹⁰³ sur des acétals deutérés stéréospécifiquement (**197**, Schéma 42) démontrent une distribution variable des produits de substitution **200** et **201**, ce qui indique que les deux liens carbone-oxygène peuvent être clivés. Ces résultats réfutent l'hypothèse de la complexation sélective de l'un des atomes d'oxygène de l'acétal et

¹⁰² Mori, I.; Ishihara, K.; Flippin, L.A.; Nozaki, K.; Yamamoto, H.; Bartlett, P.A.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6107.

¹⁰³ a) Sammakia, T.; Smith, R.S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2997. b) Sammakia, T.; Smith, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10998. c) Sammakia, T.; Smith, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7915.

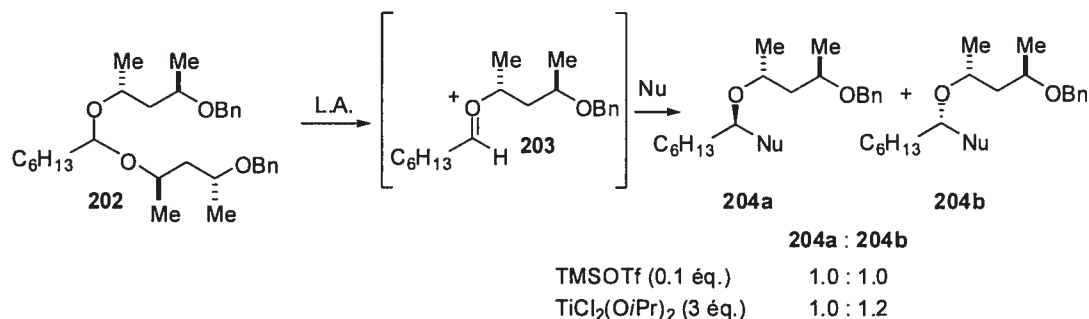
suggèrent que l'attaque du nucléophile s'effectue sur des intermédiaires oxocarbéniums (**198** et **199**) en équilibre (Schéma 42).¹⁰³

Schéma 42. Substitution d'acétals cycliques sélectivement deutérés¹⁰³



Notons que les intermédiaires **198** et **199** représentent des formes limites de résonance et que des substitutions sur des acétals tels que **202** conduisent à des sélectivités très faibles (Schéma 43).^{101b}

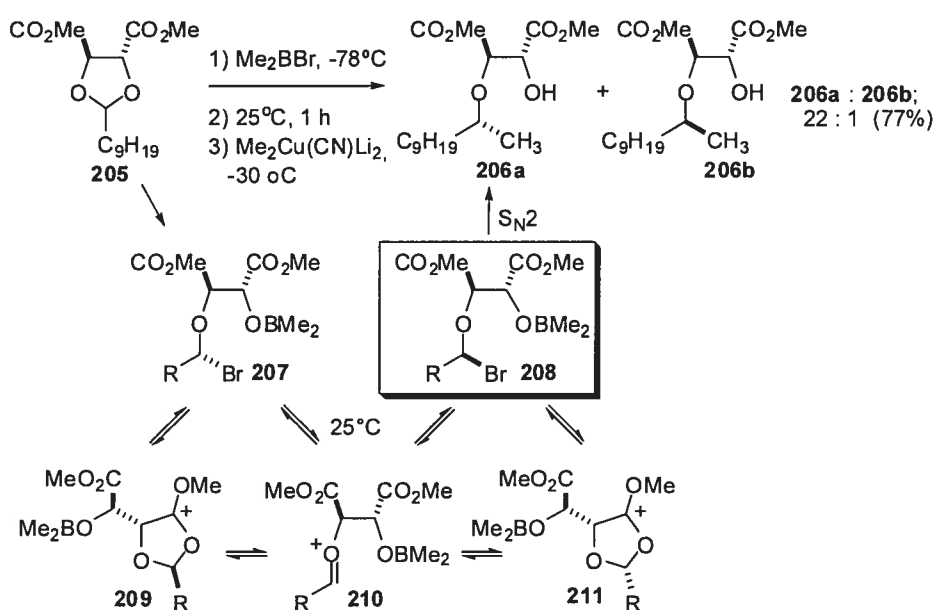
Schéma 43. Substitution sur un acétal acyclique chiral^{101b}



L'attaque nucléophile sur les intermédiaires acycliques **198** ou **199** ne permet donc pas d'expliquer les hauts niveaux de sélectivité rapportés et le mécanisme par lequel l'induction asymétrique est générée lors de l'ouverture de ce type d'acétals n'est pas encore complètement élucidé.^{103c} Par contre, notre laboratoire a démontré que l'induction observée pour des substitutions d'acétals de type tartrate avec Me_2BBR

découle d'un processus postérieur au clivage du centre acétal (Figure 37).¹⁰⁴ Dans un premier temps, le traitement à basse température de **205** avec Me₂BBr génère les bromures **207** et **208** dans des *rd* avoisinant les 1:1. Lorsque le mélange réactionnel est porté à la température de la pièce, un équilibre thermodynamique s'établit en faveur du bromure **208** à travers les différents intermédiaires oxonium **209**, **210** et **211**. Il a été possible de prouver sans équivoque que le produit majoritaire **206a** provient d'un déplacement S_N2 du bromure majoritaire **208** par le cuprate mixte.¹⁰⁴

Figure 37. Ouverture d'acétal de tartrate avec le Me₂BBr¹⁰⁴



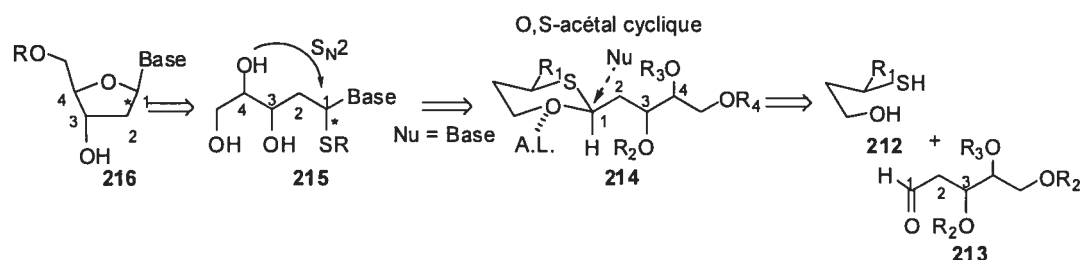
En considérant ces exemples, nous nous sommes interrogés sur la possibilité de générer un centre thioaminal en employant des bases azotées comme nucléophile pour des substitutions diastéréosélectives sur ces différents types d'acétals chiraux. Cette étude est présentée dans la prochaine section.

¹⁰⁴ Guindon, Y.; Ogilvie, W.W.; Bordeleau, J.; Cui, W.; Durkin, K.; Gorys, V.; Juteau, H.; Lemieux, R.; Liotta, D.; Simoneau, B.; Yoakim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 428.

3.3 Substitutions d'*O,S*-acétals cycliques

L'*O,S*-acétal cyclique **214** nous est apparu comme un candidat intéressant pour débiter notre étude de substitution avec des bases azotées (Figure 38). Cet acétal pourrait provenir de l'acétalisation de l'aldéhyde **213** par un 3-mercaptol chiral **212** comportant une chaîne alkyle ($R_1 = C_3H_7$). La substitution de l'acétal formé serait activée par l'addition d'un acide de Lewis dur⁴⁷ qui complexerait chimiosélectivement l'oxygène du cycle plutôt que le soufre, un atome plus mou.⁴⁷ Le nucléophile attaquerait l'intermédiaire activé pour conduire à **215**, le précurseur de la cyclisation S_N2 $C4' \rightarrow C1'$.

Figure 38. Substitution de *O,S*-acétals cycliques



3.3.1 Synthèse du *O,S*-acétal cyclique **214**

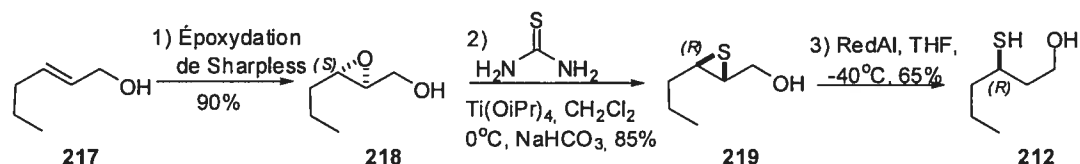
Le mercapto-hexane-1-ol **212** a été synthétisé par une procédure de Pickenhagen et Brönner-Schindler¹⁰⁵ reproduite plus récemment par Humpf.¹⁰⁶ La séquence débute par une époxydation de Sharpless du (*E*)-2-hexène **217** avec le diéthyle-L-(+)-tartrate pour former le 2,3-époxy-1-hexanol **218**. Le traitement de l'époxyde **218** avec de la thiourée en présence de $Ti(Oi-Pr)_4$ génère le thiirane **219** avec inversion de configuration. La

¹⁰⁵ Pickenhagen, W.; Brönner-Schindler, H. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 947.

¹⁰⁶ Weckerle, B.; Schreier, P.; Humpf, H.-U. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8160.

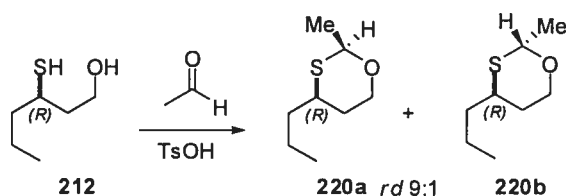
réduction de **219** avec RedAl dans le THF conduit au (*R*)-3-sulfanyle-hexan-1-ol **212** (Schéma 44).

Schéma 44. Synthèse du (*R*)-3-sulfanyle-hexan-1-ol^{105,106}



Le composé **212** dégage une odeur herbacée très intense et persistante. D'ailleurs, le traitement de ce dernier avec de l'acétaldéhyde en présence de TsOH génère les oxathioanes **220a** et **220b** (retrovus dans les extraits de la plante *passiflora edulis flavicarpa*) obtenus dans un *rd* de 9:1 (**220a**:**220b**) et démontrant des propriétés organoleptiques particulières (Schéma 45).^{105,107} L'isomère **220a**, décelable à une concentration de 2 ppm, exhale une odeur sulfureuse typique avec une note d'oignon caoutchouteux et des réminiscences de pamplemousse, de mangue et de fruit de la passion.¹⁰⁵ L'isomère **220b**, quant à lui, dégage une odeur plus douce, exempte de caractère sulfureux, et avec une fraîche note d'iris.¹⁰⁵

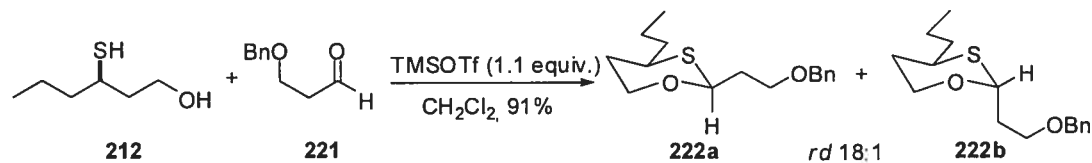
Schéma 45. Synthèse des méthyl-propyl-oxathianes **220a** et **220b**¹⁰⁵



Pour notre part, nous nous sommes plutôt intéressés à acétaliser l'aldéhyde **221** en présence de TMSOTf dans le CH₂Cl₂ afin de générer les *O,S*-acétals **222a** et **222b**, complètement inodores, mais obtenus avec un ratio de 18:1 en faveur du produit **222a** (Schéma 46).

¹⁰⁷ Boelens, M.H.; van Gemert, L. *J. Perfum. Flavor* **1993**, 18, 1.

Schéma 46. Acétalisation de l'aldéhyde **221** avec **212** pour générer les *O,S*-acétals **222a** et **222b**



3.3.2 Substitution par la thymine silylée du *O,S*-acétal cyclique **222**

En ayant le *O,S*-acétal **222** en main, nous avons tenté des réactions de substitutions avec la base azotée et différents acides de Lewis de silicium, réputés comme étant très oxygénophiles dans le CH_2Cl_2 (entrées 1-4, Tableau 19).¹⁰⁸

Tableau 19. Substitution du *O,S*-acétal cyclique **222a** en présence de différents acides de Lewis et de la thymine silylée dans le CH_2Cl_2

	Acide de Lewis (equiv.)	Solvant	T (°C)	Rdt (%)	rd (223a : 223b)
1	TMSOTf (1.0)	CH_2Cl_2	25	P.D.	-
2	TMSI (1.0)	CH_2Cl_2	-40	P.D.	-
3	TMSI (1.0)	CH_2Cl_2	0	mélange complexe	-
4	TMSBr (2.0)	CH_2Cl_2	25	P.D.	-
5	BiX_3 (1.0) X= F, I, Br	MeCN	25	P.D.	-
6	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0)	CH_2Cl_2	-40, puis 0	P.D.	-

¹⁰⁸ Dilman, A. D. ; Ioffe S. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 733-772.

TiCl₃(OiPr) et Ti(OiPr)₄ n'activent pas suffisamment l'acétal (entrées 2 et 3, Tableau 21), mais SnCl₄ permet de générer les produits attendus avec un rendement isolé de 45% (entrées 2-4, Tableau 21). Afin d'augmenter les *rd* **223a** : **223b**, nous avons fait des tentatives dans des solvants légèrement moins polaires, tels que *i*PrCN et l'éther diéthylique, pour tenter de favoriser des paires d'ions plus serrées.^{101b} Cependant, en plus de perdre en réactivité, les *rd* sont demeurés très modestes (entrées 5-6, Tableau 21).

Tableau 21. Substitution du *O,S*-acétal cyclique **222** en présence de différents acides de Lewis de titane et de la thymine silylée dans l'acétonitrile

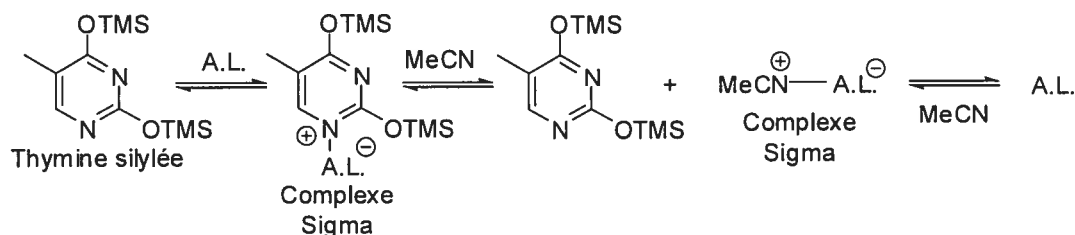
	Acide de Lewis (équiv.)	Solvant	T (°C)	Rdt (%)	<i>rd</i> (223a : 223b)
1	TiCl ₄ (1.4)	MeCN	25	77	1.2 : 1.0
2	TiCl ₃ (OiPr) (1.4), Base avant A.L.	MeCN	25	P.D.	-
3	Ti(OiPr) ₄ (2.0)	MeCN	25	P.D.	-
4	SnCl ₄ (1.4)	MeCN	25	45	1.1 : 1.0
5	TiCl ₄ (1.4)	<i>i</i> PrCN	25	5	1.0 : 1.0
6	TiCl ₄ (1.4)	Et ₂ O	0	trace	1.0 : 1.0

L'augmentation importante de la réactivité en passant de CH₂Cl₂ à MeCN comme solvant de la réaction, s'explique probablement par la formation d'un complexe sigma très fort dans CH₂Cl₂ entre la base et l'acide de Lewis (Figure 47).¹⁰⁹ La formation de ces complexes aurait pour effet de neutraliser à la fois l'acide de Lewis et le

¹⁰⁹ Vorbrüggen, H.; Höfle, G. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1256.

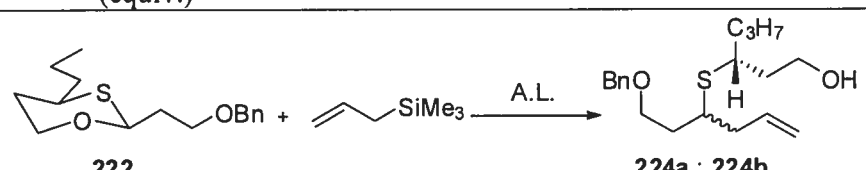
nucléophile.¹⁰⁹ L'acétonitrile, contrairement à CH_2Cl_2 , induirait un équilibre entre ces complexes et les espèces libres, qui pourraient alors réagir avec l'acétal.

Figure 39. Complexe sigma entre la base azotée et l'acide de Lewis dans l'acétonitrile¹⁰⁹



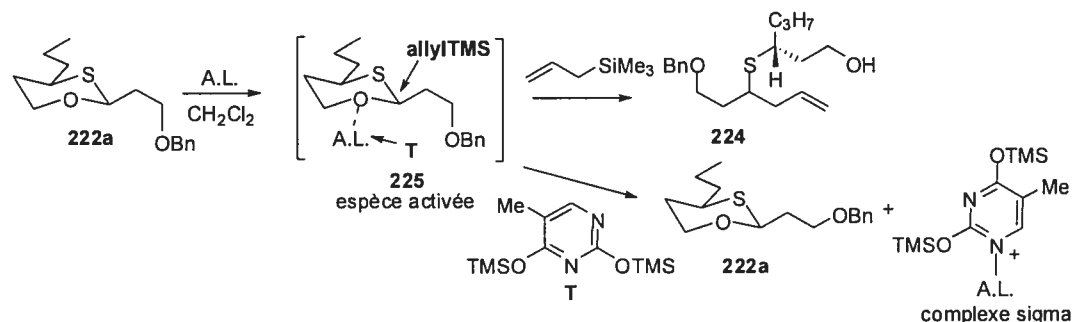
Dans l'optique de vérifier cette hypothèse, nous avons tenté des substitutions sur le *O,S*-acétal **222** avec l'allyltriméthylsilane (Tableau 22). En présence de TMSOTf dans le MeCN, les produits de substitution sont générés dans un *rd* de 1:3 favorisant **224b**, alors que dans le CH_2Cl_2 , aucun produit d'addition n'est détectée (entrées 1 et 2, Tableau 22). L'addition de TiCl_4 sur **222** en solution dans l'acétonitrile à 25°C permet la formation des produits **224a:224b** dans un rapport de 3:1, tandis que dans le CH_2Cl_2 , une plus grande réactivité est observée à basse température et on ne forme qu'un seul diastéréoisomère (entrées 3-5). L'activation par $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ ne s'avère pas efficace pour la substitution (entrées 6-7). Ces résultats sont très intéressants, car ils confirment que le *O,S*-acétal peut être substitué de façon diastéréosélective dans CH_2Cl_2 en présence de TiCl_4 .

Tableau 22. Substitution du *O,S*-acétal cyclique **222a** en présence d'acides de Lewis de titane et de silicium ainsi que de la thymine silylée dans l'acétonitrile

	Acide de Lewis (équiv.)	Solvant	T (°C)	Rdt (%)	rd (224a : 224b)
					
1	TMSOTf (1.0)	CH ₂ Cl ₂	0	-	-
2	TMSOTf (1.0)	MeCN	0	85	1 : 3
3	TiCl ₄ (1.2)	MeCN	-40	-	-
4	TiCl ₄ (1.2)	MeCN	25	60	3 : 1
5	TiCl ₄ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	-78	77	20 : 1
6	TiCl ₃ (O _i Pr) (1.4)	CH ₂ Cl ₂	0	P.D.	-
7	TiCl ₃ (O _i Pr) (1.4)	MeCN	0	P.D.	-

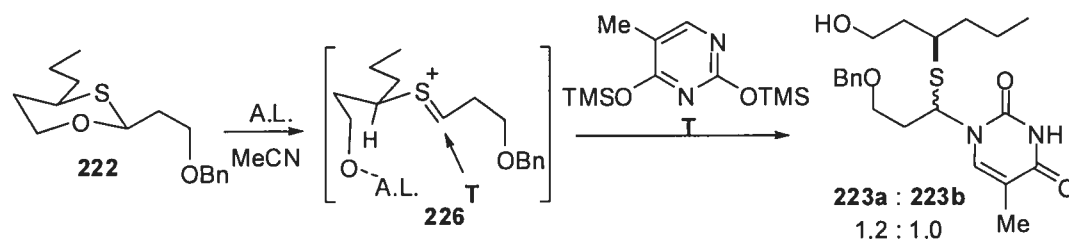
Les problèmes rencontrés avec une base azotée dans ces conditions réactionnelles résultent donc fort probablement de l'affinité élevée de ce type de nucléophile pour l'acide de Lewis. De ce fait, même si l'acide de Lewis génère une espèce activée avec l'acétal (**225**), sous la forme d'une paire d'ions intimes ou autre, apte à subir une attaque nucléophile diastéréosélective, aucun produit ne pourra être généré si la base azotée démontre une affinité plus grande envers le métal qu'envers le centre anomérique (Schéma 47). Dans ces circonstances, un complexe sigma se forme et le produit de départ est régénéré.

Schéma 47. Substitution de **222a** avec deux types de nucléophiles



Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'acétonitrile aurait un effet positif sur la réactivité en permettant de fragiliser le complexe sigma et ainsi de rendre plus disponible l'acide de Lewis et le nucléophile. Par contre, les sélectivités modestes observées dans ce solvant résultent vraisemblablement de sa capacité à stabiliser les espèces oniums et donc de provoquer également un équilibre entre différentes formes activées de l'acétal. La faible induction rapportée pourrait par exemple découler d'une attaque sur une espèce sulfonium (**226**) qui ne comporte pas de groupements stériquement discriminants à proximité du centre réactionnel permettant de conduire à des diastéréosélectivités intéressantes (Schéma 48).

Schéma 48. Substitution de **222** dans l'acétonitrile par une attaque nucléophile sur une espèce sulfonium



3.3.3 Conclusion

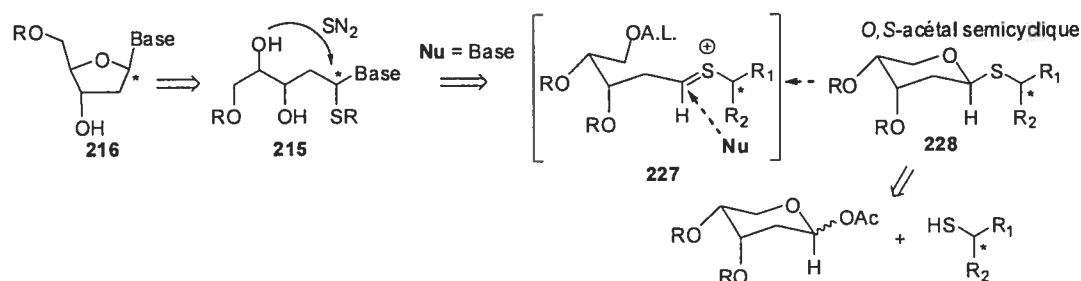
En résumé, la substitution chimiosélective d'un *O,S*-acétal par une base azotée pour générer un thioaminal est possible, mais avec de faibles diastéréosélectivités qui résultent vraisemblablement d'une attaque sur une espèce sulfonium dans l'acétonitrile.

Des diastéréosélectivités élevées peuvent être générées (entrée 5, Tableau 22), mais dans un solvant relativement peu polaire et avec un nucléophile, tel que l'allyle de triméthylsilane, qui démontre plus d'affinité envers l'espèce onium qu'envers l'acide de Lewis dans CH_2Cl_2 .

3.4 Substitutions de *O,S*-acétals semicycliques

L'étude de la substitution de *O,S*-acétals cycliques par une base azotée (section précédente) démontre que l'ouverture d'acétal est possible dans un solvant polaire pour générer des produits tels que **215**, mais l'induction asymétrique est faible. En se basant sur l'hypothèse que l'attaque du nucléophile s'effectue sur un intermédiaire sulfonium **227**, nous nous sommes intéressés à étudier des *O,S*-acétals (**228**) comportant des substituants R_1 et R_2 différents pour tenter d'augmenter la diastéréosélectivité de la substitution (Figure 40). Ces thiols, générés à partir de composés chiraux vendus commercialement, seraient couplés au sucre par une glycosylation en présence d'acide de Lewis.

Figure 40. Substitutions de *O,S*-acétals semicycliques

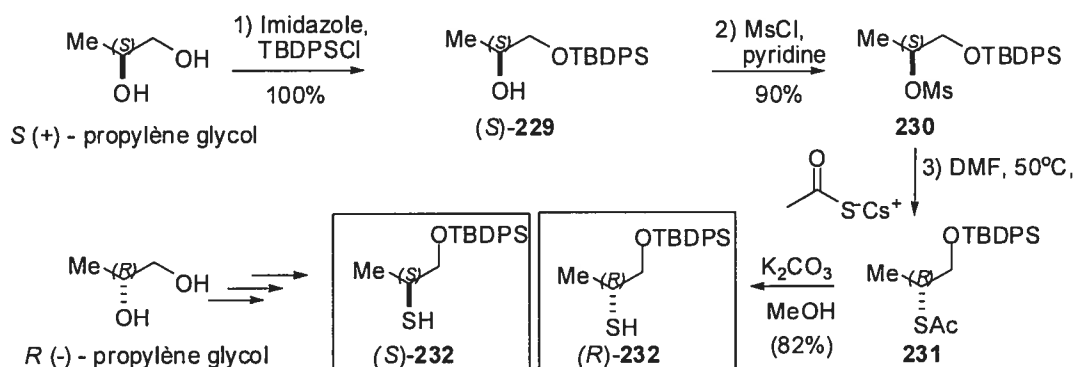


3.4.1 Préparation des *O,S*-acétals semicycliques

Les thiols chiraux (*S*)-**232** et (*R*)-**232** sont préparés à partir du propylène glycol (*S*) ou (*R*) (Schéma 49). La séquence réactionnelle débute avec la protection sélective de l'alcool primaire du propylène glycol avec TBDPSCI en présence d'imidazole pour conduire à **229**. Le déplacement d'un mésylate, installé au préalable sur l'alcool secondaire par le sel de césium de l'acide thioacétique, permet de générer l'acétate **231** avec inversion de configuration.¹¹⁰ L'addition subséquente de K_2CO_3 à **231** dissout dans le méthanol clive l'acétate pour conduire respectivement aux thiols (*R*)-**232**. Le thiol (*S*)-**232** est obtenu par la même séquence réactionnelle.

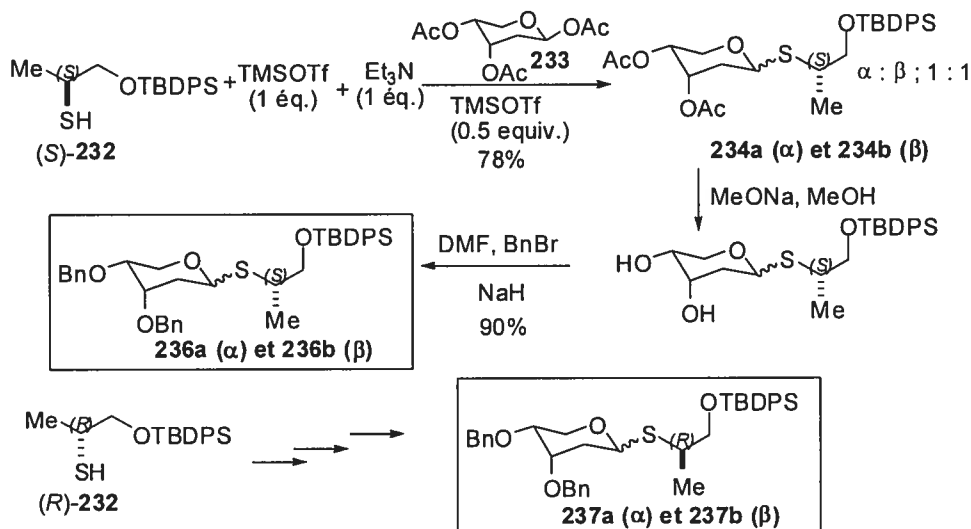
¹¹⁰ Procédure mise au point par : Strijtveen, B.; Kellogg, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3664.

Schéma 49. Synthèse des thiols chiraux (*R*)-**232** et (*S*)-**232**



Le couplage de (*R*)-**232** et (*S*)-**232** au pyranoside **233** (préparé en deux étapes du 2'-déoxyribose)¹¹¹ en présence de TMSOTf et de Et₃N, suivi d'une déprotection des groupements acétates et de l'installation de groupements benzyles, génère les thioglycosides **236** et **237** dans des rapports α:β de 1:1 avec des rendements satisfaisants (Schéma 50).

Schéma 50. Thioglycosylation du triacétate-érythropyranose **233**



Le prétraitement des thiols en présence de TMSOTf et de Et₃N engendre vraisemblablement la formation d'intermédiaires plus nucléophiles de type

¹¹¹ Janardhanam, S.; Nambiar, K.P. *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1994**, 8, 1009.

thiotriméthylsilyles.¹¹² Des essais préliminaires, où les thiols étaient couplés directement aux pyranosides sans ce prétraitement, conduisaient à des mélanges de produits secondaires.

3.4.2 Résultats de substitutions des *O,S*-acétals **236a**, **236b**, **237a** et **237b**

Le Tableau 23 présente l'étude de substitution du thioglycoside **237b** dans CH₂Cl₂ en présence de la base silylée. Le substrat est agité pendant 30 minutes à basse température (-40°C) avec l'acide de Lewis avant l'addition de la base azotée. Comme nous l'avons précédemment observé (section 3.3.2), le TiCl₄, le TiCl₃(*Oi*Pr), le SnCl₄ et le TMSOTf ne génèrent pas le produit escompté dans CH₂Cl₂ (entrées 1-4, Tableau 23). Par contre, le TMSI permet la formation des produits **238a:238b** obtenus dans un *rd* de 4.5 : 1.0 et avec un rendement isolé de 73% (entrée 5, Tableau 23).

Tableau 23. Substitution du *O,S*-acétal semicyclique **237b** en présence de différents acides de Lewis et de la thymine silylée dans le CH₂Cl₂

Entrée	Acide de Lewis (équiv.)	T (°C)	Rdt (%)	<i>rd</i> (238a:238b)
1	TiCl ₄ (1.4)	-78, 40 et 0	P.D. ^a	-
2	TiCl ₃ (<i>Oi</i> -Pr) (2.0)	-78,-40, puis 25	P.D. ^a	-
3	SnCl ₄ (1.4)	-78,-40, puis 25	P.D. ^a	-
4	TMSOTf (1.0)	-78,-40, puis 25	P.D. ^a	-
5	TMSI (1.0)	-40	73 ^a	4.5 : 1

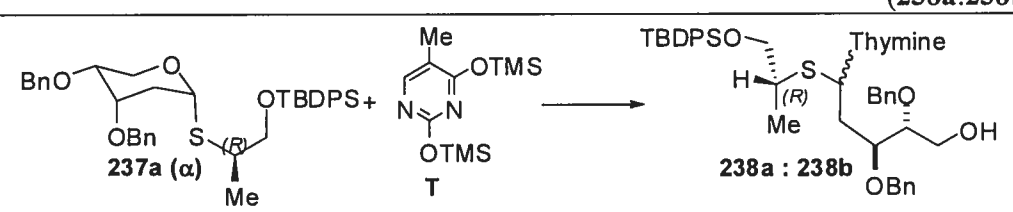
^a Le produit de départ non réagi s'est épimérisé (α : β ; 1.8 : 1)

En appliquant ces mêmes conditions réactionnelles à l'anomère α -**237a**, les produits **238a** et **238b** sont formés avec un rendement de 65% et un *rd* identique à celui rapporté

¹¹² a) Evans, D.A.; Truesdale, L.K.; Gimm, K.G.; Nesbitt, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5009. b) Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899.

pour l'anomère **β-237b** (entrée 1, Tableau 24 vs entrée 5, Tableau 23). Ces résultats semblent montrer que la stéréochimie de départ du thioglycoside n'a pas d'impact sur l'induction observée. Il est intéressant de noter que dans tous les cas le produit de départ s'est anomérisé. Ceci suggère qu'il pourrait y avoir ouverture du cycle pour former un sulfonium acyclique qui recycliserait ensuite de façon non-stéréosélective.

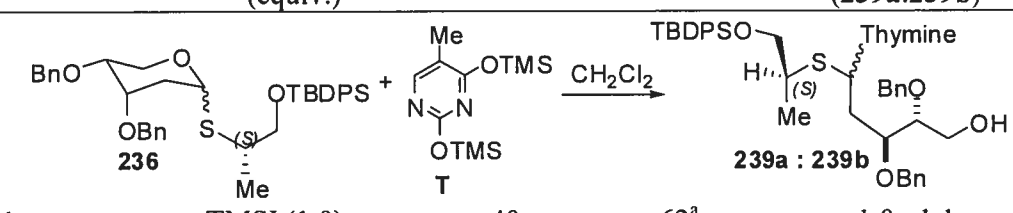
Tableau 24. Substitution du *O,S*-acétal semicyclique **237a** en présence de TMSI

	Acide de Lewis	Solvant	T (°C)	Rdt (%)	<i>rd</i> (238a:238b)
					
1	TMSI (1.0 éq.)	CH ₂ Cl ₂	-40	65 ^a	4.5 : 1

^a Le produit de départ non réagi s'est épimérisé (α : β ; 1.8 : 1)

Par la suite, nous avons traité les *O,S*-acétals semicycliques **236a** (α) et **236b** (β) avec le TMSI, ce qui a conduit à la formation des thioaminals **239a:239b** dans avec des *rd* 1.0:1.1 et des rendements satisfaisants de 62 et 68% (entrées 1 et 2, Tableau 25).

Tableau 25. Substitution des *O,S*-acétals semicycliques **236a** et **236b**

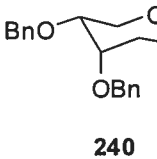
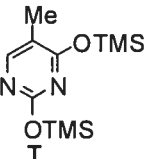
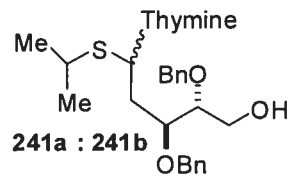
	Sustrat	Acide de Lewis (équ.)	T (°C)	Rdt (%)	<i>rd</i> (239a:239b)
					
1	236a (α)	TMSI (1.0)	-40	62 ^a	1.0 : 1.1
2	236b (β)	TMSI (1.0)	-40	68 ^a	1.0 : 1.1

^a Le produit de départ non réagi s'est épimérisé (α : β ; 1.8 : 1)

Afin d'avoir un point de comparaison et de mettre en perspective l'impact du centre stéréogénique attaché au soufre des *O,S*-acétals **236** et **237**, nous avons appliqué les conditions de substitution précédentes aux acétals α et β **240**. Ces substitutions

gènèrent les thioaminals **241a**:**241b** dans un rapport de 2:1 et avec des rendements modestes de 55 et 45% (entrées 1 et 2, Tableau 26).

Tableau 26. Substitution du *O,S*-acétal semicyclique **240** en présence de TMSI et de la thymine silylée dans CH₂Cl₂

	Sustrat	Solvant	Acide de Lewis	T (°C)	Rdt (%)	<i>rd</i> (241a : 241b)
	 240		 		 241a : 241b	
1	240a (α)	CH ₂ Cl ₂	TMSI (1.0 éq.)	-40	55 ^a	2 : 1
2	240b (β)	CH ₂ Cl ₂	TMSI (1.0 éq.)	-40	45 ^a	2 : 1

^a Le produit de départ non réagi s'est épimérisé (α : β ; 1.6 : 1).

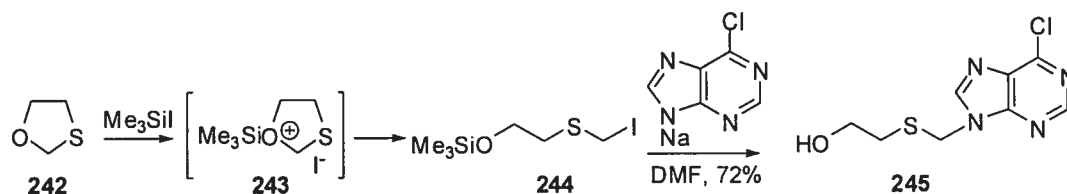
3.4.3 Discussion

L'iodure de triméthylsilyle s'est avéré être l'acide de Lewis de choix pour substituer les différents *O,S*-acétals que nous avons étudiés (section 3.4.2). La réactivité importante de cet agent activateur envers les centres acétals est rapportée dans la littérature, par exemple pour le clivage du 1,3-oxathiolane **242** conduisant à formation d'iodométhylthioéthers **244** (Schéma 51).^{113,114} Cet exemple illustre bien les propriétés du TMSI qui comporte un atome de silicium très oxygénophile, considéré comme un acide dur, faiblement lié à un iodure très nucléophile, considéré comme une base molle. L'oxonium **243** serait formé préférentiellement puisque le lien Si-S comporte un caractère plutôt faible, alors qu'un lien Si-O démontre un caractère beaucoup plus fort.¹¹⁴

¹¹³ Olah, G.A.; Narang, S.C. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2225.

¹¹⁴ Keyser, G.E.; Bryant, J.D.; Barrio, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 35, 3263.

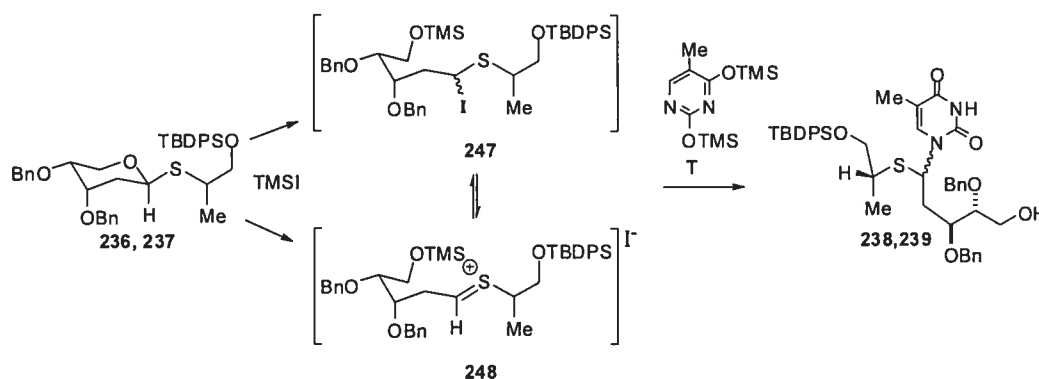
Schéma 51. Synthèse d'analogues de nucléoside acyclique à partir d'un iodométhylthioéther provenant de l'ouverture d'un 1,3-oxathiolane¹¹⁴



La substitution de l'iodométhylthioéther **244** par un sel de sodium de la 6-chloropurine conduit à la formation de l'analogue de nucléoside acyclique **245**.⁴⁶ L'utilisation de cet acide de Lewis est également rapportée pour le clivage d'éthers, d'époxydes, de lactones ainsi que pour la formation d'halopyranosides.^{17,115}

D'après ce qui précède, il nous apparaît raisonnable de proposer que la substitution des acétals **236** et **237** procède d'abord par la formation de l'intermédiaire iodométhylthioéther **247** qui subirait l'attaque nucléophile de la base silylée **T** (Schéma 52).

Schéma 52. Mécanisme de la substitution d'*O,S*-acétals semicyclique



Cette addition pourrait procéder selon un mécanisme S_N1 en passant par un intermédiaire sulfonium **248** ou par un mécanisme S_N2 avec inversion de la configuration des iodures **247**. La quantité limitée de résultats obtenus ne nous permet cependant pas de discriminer entre ces mécanismes, ni de proposer un modèle

¹¹⁵ a) Gervay, J.; Hadd, M.J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6961.

rationalisant l'induction obtenue. Les *rd* obtenus pour la substitution de **240** indiquent que les centres chiraux en C3 et C4 amènent, quoique modestement, une induction asymétrique (Tableau 26). Cette induction semble renforcée par l'auxiliaire chiral attaché au thiol de configuration *R* (Tableau 24), alors qu'elle diminue en présence de celui de configuration *S* (Tableau 25).

3.4.4 Conclusion

En conclusion, la substitution chimiosélective d'*O,S*-acétals semicycliques par une base azotée en présence de TMSI génère les précurseurs de cyclisation aminaux attendus avec des rendements satisfaisants. Cependant, les diastéréosélectivités de la substitution ne sont appréciables que lorsque l'induction par la chiralité du thiol est agencée avec celle des centres asymétriques en C3 et C4 du cycle pyranose. Une étude avec des groupements plus différenciables au centre chiral lié au soufre est envisageable.

À défaut d'avoir développé une méthode générale pour la synthèse d'analogues de nucléosides 2-déoxy, nous avons généré des aminaux qui possèdent les caractéristiques structurales des analogues de 4'-thionucléosides acycliques ayant le potentiel de démontrer des propriétés biologiques (voir Figure 6, page 10). Ces structures pourraient donc être intéressantes de ce point de vue.

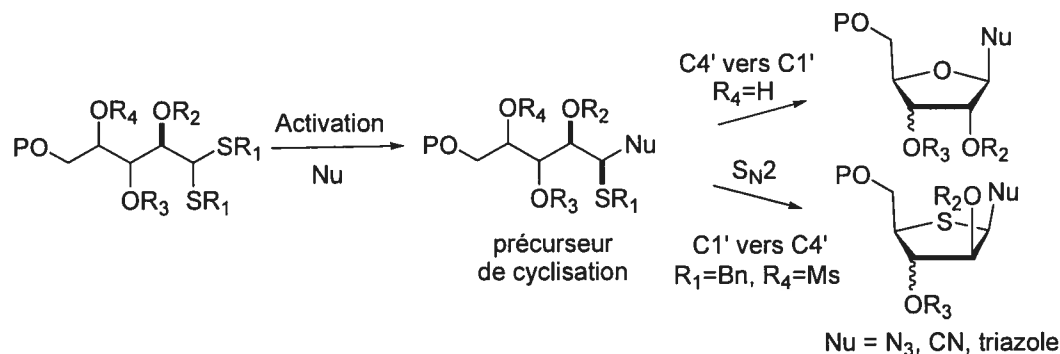
Chapitre 4.

Étude en vue de synthétiser des analogues du Salacinol et des analogues de nucléosides de type triazide

4.1 Objectif et recherche proposée

Dans le contexte du développement de notre méthode acyclique pour la synthèse d'analogues de nucléosides, nous avons démontré que des intermédiaires thioaminals pouvaient être générés et cyclisés avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (section 1.3.2). Nous voulons maintenant étudier la possibilité d'introduire différents nucléophiles pour générer d'autres classes de molécules d'intérêt biologique comportant des cycles furanes et thiofuranes (Schéma 53).

Schéma 53. Deux modes de cyclisation de thioaminals conduisant à des structures furanes (C4'→C1') et thiofuranes (C1'→C4')

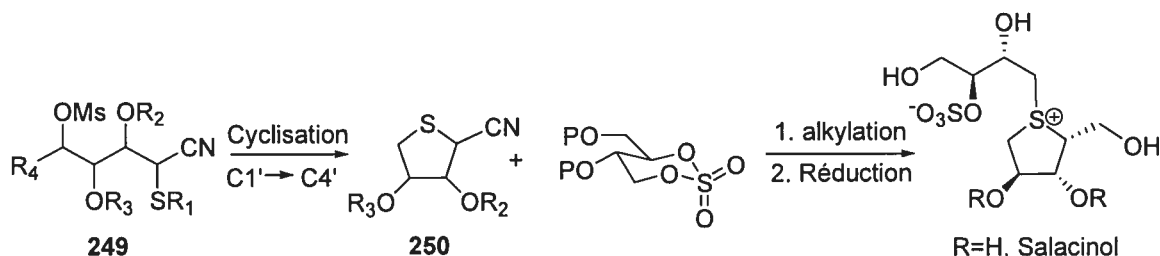


La cyclisation C1'→C4' de thiocyanhydrines (**249**, Schéma 54), formés par l'introduction d'un groupement cyanure sur un dithioacétal acyclique, permettrait par exemple la synthèse de thiofuranes tels que **250**. Ces derniers seraient de bons candidats pour une alkylation de sulfate¹¹⁶ qui conduirait après la réduction du groupement

¹¹⁶ Ghavami, A.; Johnston, B.D.; Pinto, B.M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2312.

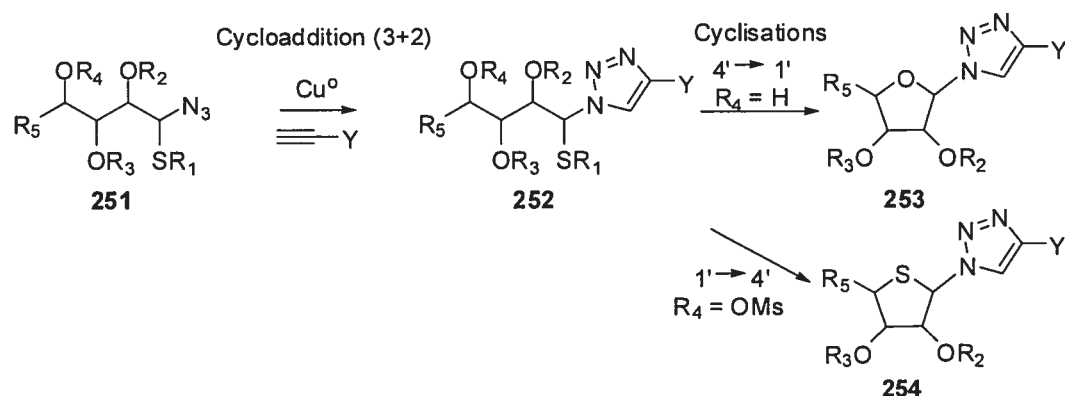
cyanure à des analogues du Salicinol. Ces composés inhibent efficacement certaines glycosidases et pourraient potentiellement être utilisés pour le traitement du diabète.¹¹⁷

Schéma 54. Stratégie de synthèse d'analogues du Salicinol



D'autre part, l'introduction d'un groupement azidure pour former des intermédiaires thioaminals acycliques (**251**) permettrait l'étude de cycloadditions dipolaires-1,3 en présence de cuivre (I) (Schéma 55).¹¹⁸

Schéma 55. Stratégie de synthèse d'analogues de nucléosides triazoles



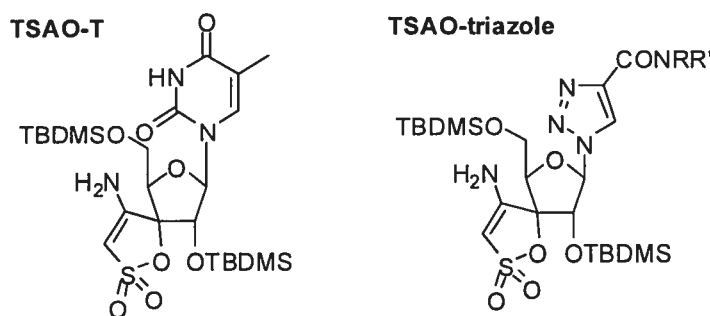
Les triazoles acycliques **252** générés seraient ensuite cyclisés par les deux modes développés au sein de notre laboratoire, C1'→C4' et C4'→C1', afin de synthétiser des analogues et des thioanalogues de nucléosides triazoles **253** et **254**. La substitution d'une base azotée par un groupement triazole diminue généralement la cytotoxicité de certains analogues de nucléosides, tout en maintenant les propriétés anticancéreuses.

¹¹⁷ a) Muraoka, O.; Ying, S.; Yoshikai, K.; Matsuura, Y.; Yamada, E.; Minematsu, T.; Tanabe, H.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1503. b) Yoshikawa, M.; Morikawa, T.; Matsuda, H.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Biorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1547.

¹¹⁸ Vsevolod, V.R.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

Par exemple, les analogues triazoles de l'agent thérapeutique TSAO-triazole démontrent une concentration effective de 0.056 μM , comparable à celle de TSAO-T qui comporte une thymine, mais leur cytotoxicité est 10 fois inférieure (Figure 41).¹¹⁹

Figure 41. Analogues de nucléosides TSAO-T et TSAO-1,2,3-triazole



Ces composés peuvent être formés par les méthodes classiques d'introduction d'azidures à la position anomérique d'un sucre préformé, mais les rapports $\alpha : \beta$ sont généralement médiocres.¹²⁰

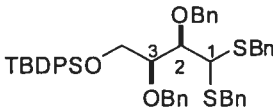
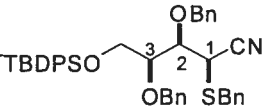
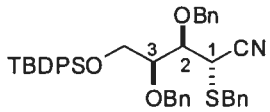
¹¹⁹ a) Velazquez, S.; Alvarez, R.; Pérez, C.; Gago, F.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; M.-J. Camarasa *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185. b) Velazquez, S.; Alvarez, R.; Pérez, C.; Gago, F.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Camarasa, M.-J. *Antivir. Chem. and Chemother.*, **1998**, *9*, 481.

¹²⁰ a) Gyorgydeak, Z.; Szilagyi, L.; Paulsen, H. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 139. b) Inguagiato, G.; Jasamai, M.; Smith, J.E.; Slater, M.; Simons, C. *Nucleosides and Nucleotides* **1998**, *18*, 457.

4.2 Étude du couplage d'un cyanure sur des α -alkoxydithioacétals

Nous avons entamé l'étude de couplage d'un groupement cyanure sur le dithioacétal **255** avec différents acides de Lewis durs, tels que TiCl_4 et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, reconnus pour permettre l'addition de nucléophiles silylés par l'activation de l'un des hétéroatomes de l'acétal pour former un intermédiaire onium (section 2.1). Toutefois, dans notre système, ces acides ne se sont pas avérés efficaces. L'addition de TiCl_4 au mélange réactionnel clive l'un des groupements benzyles de **255** dans le CH_2Cl_2 (entrée 1, Tableau 27) et le produit désiré n'est pas observé. Dans l'acétonitrile, un solvant qui atténue la force des acides de Lewis durs mais qui peut de par sa grande polarité promouvoir la formation d'espèce chargée de type onium,⁹⁹ le produit de départ est récupéré intact (entrée 2, Tableau 27). Le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ne semble pas activer le thioacétal dans CH_2Cl_2 .

Tableau 27. Tentatives de couplage d'un cyanure avec un α,β -bis-alkoxydithioacétal 2,3-*syn*

Entrée	Conditions	Solvant	T (°C)	Rendements
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>255, 2,3-<i>syn</i></p> </div> <div style="margin: 0 10px;"> <p>Conditions</p> \longrightarrow </div> <div style="text-align: center;">  <p>256a, 1,2-<i>syn</i></p> </div> <div style="margin: 0 10px;"> <p>+</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>256b, 1,2-<i>anti</i></p> </div> </div>				
1	TiCl_4 (1.2 éq.), TMSCN	CH_2Cl_2	-40	Clivage du benzyle en C2
2	TiCl_4 (1.2 éq.), TMSCN	MeCN	0 et -40	Produit de départ
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2 éq.), TMSCN	CH_2Cl_2	0 et -40	Produit de départ

Pour tenter d'éviter le clivage du groupement protecteur en α , nous nous sommes tourné vers des sels comportant une source d'iode positif, un activateur plus mou et donc plus sélectif envers le soufre, avec un contre ion cyanure (Tableau 28). L'addition de ICN, généré *in situ* par l'addition de $\text{Hg}(\text{CN})_2$ et de I_2 ,¹²¹ ne produit pas de nitrile α -thioéther **256**, mais conduit à l'aldéhyde issu de l'hydrolyse du produit de départ, ce qui semble démontrer que l'acétal est tout de même activé (entrée 1, Tableau 28). Des

¹²¹ Pochat, F.; Levas, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 10, 1491.

combinaisons de ICl et de AgCN ou de KCN, ainsi que TMSCN en présence de I₂ dans CH₂Cl₂, ne se sont pas avérées non plus être des conditions efficaces (entrées 2-5, Tableau 28). Par contre, l'addition d'iode et de TMSCN dans l'acétonitrile à **255** génère une quantité appréciable de produits de couplage **256a**:**256b** dans un rapport diastéréomérique de 2 : 1 (entrée 6, Tableau 28).

Tableau 28. Tentatives de couplage d'un anion cyanure avec un α,β -bis-alkoxydithioacétal 2,3-*syn*

Entrée	Conditions	Solvant	T (°C)	Rendements
	255, 2,3-<i>syn</i>	256a, 1,2-<i>syn</i>		256b, 1,2-<i>anti</i>
1	Hg(CN) ₂ (2 éq.), I ₂ (2 éq.)	MeCN	0	aldéhyde 161
2	AgCN (1.5 éq.), ICl (1.5 éq.)	MeCN	0	aldéhyde 161
3	KCN (1.5 éq.), ICl (1.5 éq.)	MeCN	0	Produit de départ
4	AgCN (2 éq.), I ₂ (2 éq.)	MeCN	25	Dégradation
5	TMSCN (2 éq.), I ₂ (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	0	Dégradation
6	TMSCN (2 éq.), I ₂ (2 éq.)	MeCN	25	44% (<i>rd</i> , 2 : 1)

4.3 Étude du couplage d'un azidure sur des α -alkoxydithioacétals

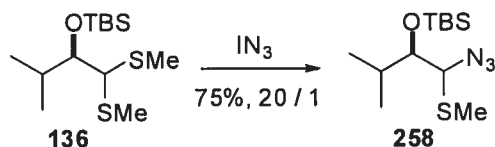
L'activation du dithioacétal **255** avec des acides de Lewis durs en présence de TMSN₃ provoque, comme précédemment (section 4.2), le clivage des groupements protecteurs dans CH₂Cl₂ (entrées 1 et 3, Tableau 29), alors que dans l'acétonitrile, le produit de départ est retrouvé intact (entrées 2 et 5, Tableau 29). La combinaison d'iode et de TMSN₃, relativement efficace pour le couplage d'un cyanure (section 4.2), ne génère pas le produit désiré dans l'acétonitrile et plusieurs produits de dégradations apparaissent sur le spectre RMN ¹H du résidu brut (entrée 4, Tableau 29).

Tableau 29. Tentatives de couplage d'un azidure avec un α,β -bis-alkoxydithioacétal 2,3-*syn*

Entrée	Conditions	Solvant	T (°C)	Rendements
1	TMSN ₃ (2 éq.), TiCl ₄ (1.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	-40	Clivage du benzyle en C2
2	TMSN ₃ (2 éq.), TiCl ₄ (1.2 éq.)	MeCN	25	Produit de départ
3	TMSN ₃ (2 éq.), SnCl ₄ (1.2 éq.)	CH ₂ Cl ₂	0	Clivage du benzyle en C2
4	TMSN ₃ (2 éq.), I ₂ (1.5 éq.)	CH ₂ Cl ₂	0	Dégradation
5	TMSN ₃ (2 éq.), I ₂ (1.5 éq.)	CH ₃ CN	25	Produit de départ

Parallèlement à nos efforts pour introduire un groupement azidure, Benoit Cardinal-David (un étudiant au Doctorat dans notre laboratoire) a pu montrer que l'addition de IN₃¹²² sur l' α -alkoxydithioacétal **136** permet de générer l'azidure **258** très sélectivement et avec un bon rendement (Schéma 56).

Schéma 56. Addition de IN₃ sur un dithioacétal (Cardinal-David, B.).

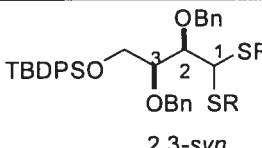
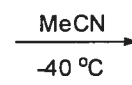
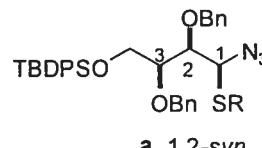
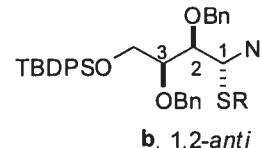


Le IN₃ peut être généré *in situ* par l'addition de ICl à une solution de NaN₃ dans l'acétonitrile. Après avoir été agité 30 minutes à basse température (-20°C), le réactif est ensuite canulé dans le mélange réactionnel. Curieusement, l'ajout de ce réactif au dithioacétal **255** n'engendre pas la formation de l'azidure escompté (entrées 1 et 2, Tableau 30). Cependant, le dithioacétal **153**, comportant des groupements éthylthioéthers, réagit sélectivement pour conduire à l'azidure 1,2-*syn* **260a** (entrée 3, Tableau 30). Le rendement faible de la réaction peut être amélioré par l'addition d'un large excès de IN₃ (entrée 4, Tableau 30), et par l'installation de groupements *t*-

¹²² Kos, A.J.; Schleyer, P.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7929.

butylthioéthers (entrées 5-6). La réactivité accrue des dithioacétals comportant des groupements thioéthers plus électrodonneurs (Et, *t*-Bu) s'explique peut-être par une meilleure stabilisation de l'intermédiaire thonium par hyperconjugaison.¹²³

Tableau 30. Optimisation du couplage d'un azidure sur différents α,β -bis-alkoxydithioacétals 2,3-*syn*

Entrée	Substrat	Conditions	Produits	Ratio a : b	Rdt (%)
	 2,3- <i>syn</i>		 a, 1,2- <i>syn</i>	+	 b, 1,2- <i>anti</i>
1	255 , R = Bn	ICl (2 éq.), NaN ₃ (2 éq.)	P.D.	-	-
2	255 , R = Bn	ICl (5 éq.), NaN ₃ (5 éq.)	P.D.	-	- ^a
3	153 , R = Et	ICl (2 éq.), NaN ₃ (2 éq.)	260a:260b	> 20:1	15
4	153 , R = Et	ICl (5 éq.), NaN ₃ (5 éq.)	260a:260b	> 20:1	63
5	152 , R = <i>t</i> -Bu	ICl (2 éq.), NaN ₃ (2 éq.)	261a:261b	> 20:1	40
6	152 , R = <i>t</i> -Bu	ICl (5 éq.), NaN ₃ (5 éq.)	261a:261b	> 20:1	95
7	152 , R = <i>t</i> -Bu	ICl (5 éq.), NaN ₃ (5 éq.), <u>sans préagitation</u>	- ^b	-	-

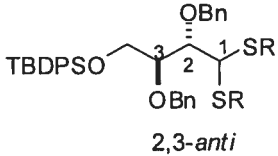
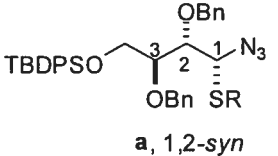
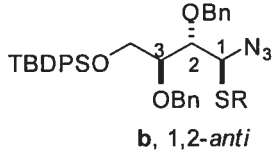
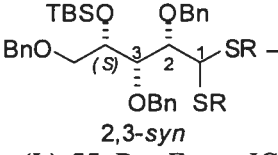
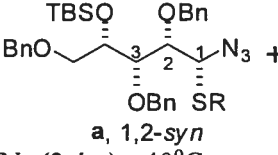
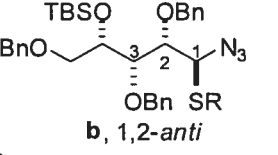
^a Le mélange réactionnel est porté 1 heure à 25 °C. ^b L'aldéhyde **159** est récupéré.

Il est intéressant de constater que l'ajout au mélange réactionnel de ICl et de NaN₃ sans préagitation conduit à la formation de l'aldéhyde **159** (aldéhyde présenté pour la première fois à la page 66) (entrée 7, Tableau 30). Ce résultat suggère que l'intermédiaire α -chlorothioéther **262** n'est probablement pas assez réactif pour subir une attaque nucléophile de l'azidure présent en solution. Le déplacement du chlorure se produit probablement lors de l'hydrolyse du mélange réactionnel (Schéma 57).

¹²³ Radom, L. *Prog. Theor. Org. Chem.*, **1982**, 3, 1.

Nous avons également fait l'étude de l'introduction d'un azidure sur le dithioacétal 2,3-*syn* (L)-55 (dérivé du L-xylose, voir section 1.3.1) (entrées 4 et 5, Tableau 31). Le diéthylthioacétal est récupéré intact après avoir été soumis aux conditions réactionnelles, ce qui dénote une baisse importante de réactivité avec ce type de substrat substitué en C4.

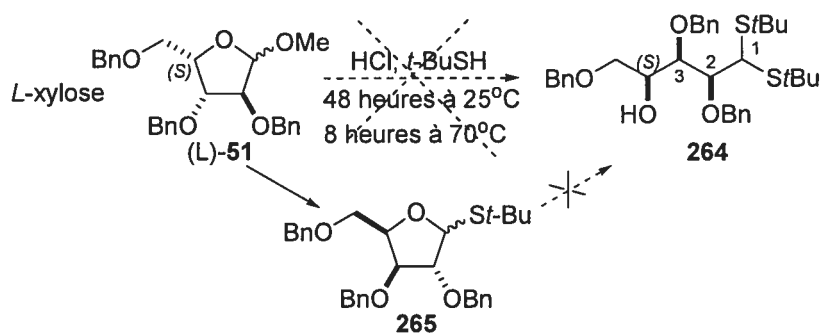
Tableau 31. Optimisation du couplage d'un azidure sur différents α,β -bis-alkoxydithioacétals

Substrat	Conditions	Produits	Ratio a : b	Rdt (%)
 2,3- <i>anti</i>	MeCN	 a, 1,2- <i>syn</i>	+	 b, 1,2- <i>anti</i>
1 154 , R = <i>t</i> -Bu	ICl (2 éq.), NaN ₃ (2 éq.), -40°C	- ^a	-	-
2 154 , R = <i>t</i> -Bu	ICl (5 éq.), NaN ₃ (10 éq.), -40°C	- ^a	-	-
3 154 , R = <i>t</i> -Bu	ICl (5 éq.), NaN ₃ (5 éq.), 0 °C	- ^a	-	-
 2,3- <i>syn</i>	MeCN	 a, 1,2- <i>syn</i>	+	 b, 1,2- <i>anti</i>
4 (L)- 55 , R = Et	ICl (3 éq.), NaN ₃ (3 éq.), -40°C	P.D.	-	-
5 (L)- 55 , R = Et	ICl (5 éq.), NaN ₃ (5 éq.), -40°C	P.D.	-	-

^a L'aldéhyde est récupéré

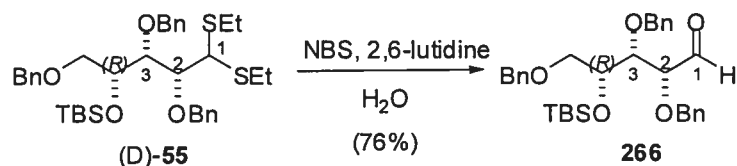
Pour remédier à la faible réactivité de (L)-**55**, nous avons tenté de former le di-*tert*-butyldithioacétal **264** par une l'ouverture de (L)-**51** (xylose protégé en série L) en présence d'acide chlorhydrique concentré (méthode de Fischer) (Schéma 58).

Schéma 58. Tentative d'ouverture par la méthode de Fischer du L-xylose protégé



L'encombrement important au centre di-*t*-butyldithioacétal explique vraisemblablement que la réaction s'interrompt au thioglycoside **265**, et ce même après 48 heures à la température de la pièce et 8 heures à 70°C. Une voie alternative pour générer **264** par la thioacétalisation de l'aldéhyde **266** a donc été étudiée. Cet aldéhyde provient de l'hydrolyse de (D)-**55**, un dithioacétal dont la synthèse a été présentée à la section 1.3.1 (Schéma 59).

Schéma 59. Préparation de l'aldéhyde **266**



Le Tableau 32 décrit l'optimisation de la thioacétalisation de **266**. Le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ est l'acide de Lewis de choix, mais à condition d'ajouter une base (Et_3N) à basse température avant le parachèvement aqueux pour éviter l'hydrolyse du produit au contact de l'eau (entrée 3 vs 5).

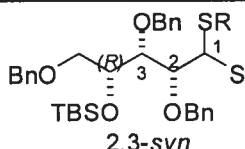
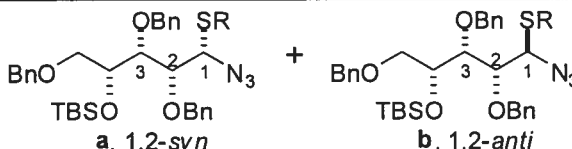
Tableau 32. Optimisation de la thioacétalisation de l'aldéhyde **266**

Entrée	Acides de Lewis (équiv.)	T(°C)	Rdt (%)
1	<i>p</i> -TsOH (0.2), MgSO_4 (2éq.)	25	substrat de départ
2	TiCl_4 (1.3)	-78	dégradation
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2)	-60	10
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0)	-60	dégradation
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2), Et_3N ajouté à basse température	-60	75

En soumettant le composé **264** aux conditions de couplage d'azidure (IN_3), on constate que ce dernier démontre effectivement une réactivité supérieure à (L)-**55**. L'azidure

267a est obtenu avec un rendement acceptable et dans un rapport diastéréomérique très intéressant (entrée 1, Tableau 33).

Tableau 33. Optimisation du couplage d'un azidure sur le α,β -bis-alkoxydithioacétal 2,3-*syn* **264**

Entrée	Substrat	Conditions	Produits	Ratio a : b	Rdt (%)
1	 <p>2,3-<i>syn</i> 264, R = <i>t</i>-Bu</p>	<p>Conditions MeCN</p>	 <p>a, 1,2-<i>syn</i> b, 1,2-<i>anti</i> 267a:267b</p>	> 20:1	60

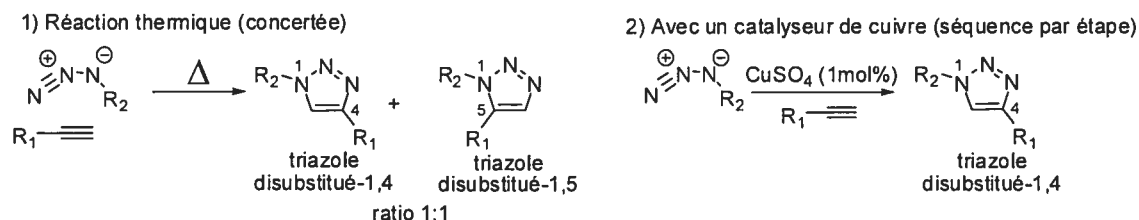
Ce résultat atteste que cette méthodologie est prometteuse pour la synthèse d'analogues de nucléosides triazoles substitués en C4' par le mode de cyclisation C1'→C4' (voir section 4.1). L'étude de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur les différents azidures générés est présentée dans la section suivante.

4.4 Addition dipolaire catalysée par le cuivre entre les différents azidures acycliques obtenus et un alcyne

4.4.1 Introduction : cycloaddition-1,3-dipolaire de Huisgen

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen permet la fusion de deux réactifs insaturés pour générer une panoplie d'hétérocyles à cinq membres.¹²⁴ Par exemple, un alcyne et un azidure peuvent être joints efficacement par ce processus concerté, permis par la symétrie des orbitales, pour fournir différents cycles triazoles disubstitués (Figure 42).¹²⁵ Cette réaction doit par contre être chauffée à des températures relativement élevées et génère un mélange de régioisomères 1,2,3-triazoles disubstitués-1,4 et disubstitués-1,5 à moins que l'alcyne porte un groupement carbonyle ou perfluoroalkyle.¹²⁶ Une catalyse de cette réaction par le cuivre s'avère très avantageuse puisque le régioisomère triazole-1,4 est généré sélectivement à la température de la pièce (Figure 42).¹²⁷

Figure 42. Cycloaddition d'azidures avec des alcynes



La réaction de cycloaddition procéderait par un mécanisme séquentiel pouvant être catalysé par différentes sources de cuivre (I), incluant CuI, CuOTf·C₆H₆ ou Cu(NCCH₃)₄PF₆. La première étape du cycle catalytique consiste en la formation d'un

¹²⁴ a) Padwa A. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Ed.: Trost B.M.), Pergamon, Oxford, 1991, pp. 1069-1109. c) Gothelf, K.V.; Jorgensen, K.A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.

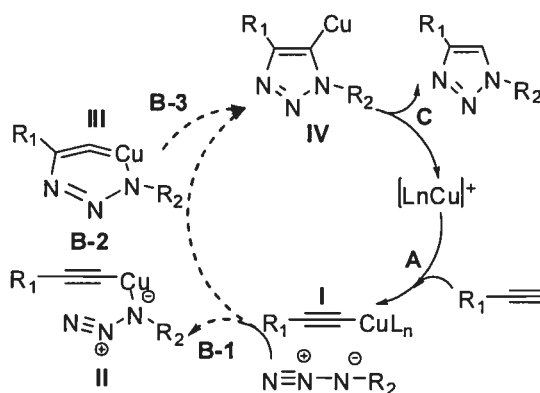
¹²⁵ Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.

¹²⁶ a) Bastide, J.; Henri-Rousseau, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2294. b) Clarke, D.; Mares, R.W.; McNab, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1799-1804.

¹²⁷ Rostovtsev, V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. b) Tornøe, C.W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

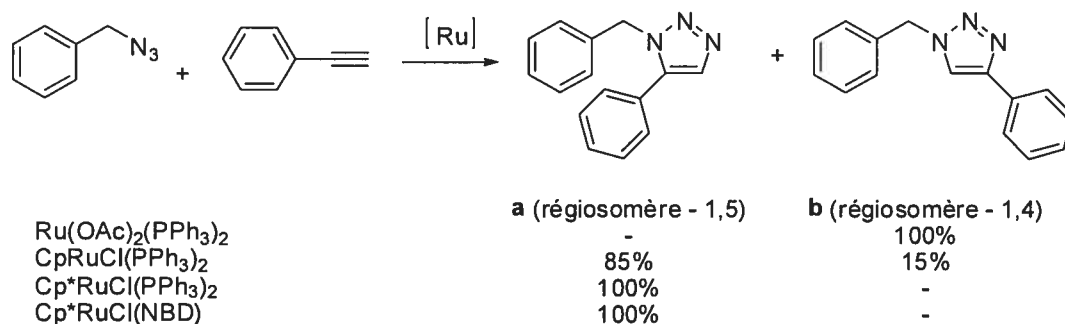
acétylénure de cuivre(I) qui interagit ensuite avec l'azidure pour donner le complexe **II** (étape B-1). Ce dernier cycliserait pour former **III** (étape B-2), un complexe à six membres qui se réarrange en **IV** (étape B-3). Le complexe **IV** va quant à lui subir une décomplexation pour fournir le 1,2,3-triazole disubstitué-1,4 (**C**) et ainsi régénérer le catalyseur Cu(I).¹²⁷

Figure 43. Cycle catalytique proposé pour la ligation par le Cu(I)



Notons que plus récemment, une variante complémentaire de la réaction, catalysée par le $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ ou le $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$, génère régiosélectivement des triazoles disubstitués-1,5.¹²⁸

Schéma 60. Cycloaddition-1,3 entre un azidure benzylique et le phénylacétylène catalysée par différentes espèces de ruthénium¹²⁸



¹²⁸ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H.Y.; Williams, I.D.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V.; Jia G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.

4.4.2 Résultats pour la cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre sur différents α -azido thioéthers

Ayant en main les α -azidothioéthers **260a**, **261a** et **267a**, nous avons effectué des cycloadditions-1,3 avec le propiolate de méthyle en présence de CuI et de DIEA dans le THF (Tableau 34, entrées 1-3). Les triazoles 1,4-disubstitués **268**, **269** et **270** ont été générés en 8 heures avec d'excellents rendements. Il est notable que ces trois cycloadditions procèdent sans racémiser le centre acétal et sans générer de trace du régioisomère 1,5-disubstitué. Ces réactions pourront sans doute être optimisées avec des quantités catalytiques de cuivre.

Tableau 34. Optimisation de la cycloaddition-1,3 de Huisgen catalysée par du CuI

Entrée	Substrat	Conditions	Produits	Rdt (%)
1	260a , R = Et	DIEA(5 équiv.), propiolate de méthyle (1 équiv.), CuI (2 équiv.), 8 heures	268	80
2	261a , R = <i>t</i> -Bu	DIEA(5 équiv.), propiolate de méthyle (1 équiv.), CuI (1.5 équiv.), 8 heures	269	91
3	267a	DIEA (5 équiv.), propiolate de méthyle (1.2 équiv.), CuI (2.2 équiv.), 8 heures	270	94

4.5 Cyclisation par déplacement S_N2 du soufre en C1' par un groupement alcool en C4'

L'addition de TBAF aux triazoles **268**, **269** et **270** dans le THF permet le clivage des groupements silylés et génère les précurseurs de la cyclisation C4'→C1' **271**, **272** et **273**.

Tableau 35. Clivage des groupements silylés en C4 des triazoles **268**, **269**, **270**

Entrée	Substrat	Conditions	Produit	Rdt (%)
1	268 , R = Et	TBAF (1,5 éq.), 4 heures	271	78
2	269 , R = <i>t</i> -Bu	TBAF (1,5 éq.), 4 heures	272	91
3	270	TBAF (1,5 éq.), 12 heures	273	70

Les différentes tentatives de cyclisation par l'activation du groupement thioéther de **271**, **272** et **273** sont présentées au Tableau 36. L'activation de **271** et **272** avec le $(Me_2S)SMeBF_4$, le réactif de choix pour cycliser les thioaminals comportant des bases azotées pyrimidines, ne permet malheureusement pas de former sélectivement le triazole cyclique **274**; plusieurs composés apparaissent sur le spectre RMN 1H des bruts de ces réactions (entrées 1-4, Tableau 36). L'addition d'activateurs à base d'iode (NIS et I_2) avec différentes bases inorganiques conduit aux mêmes mélanges qu'avec $(Me_2S)SMeBF_4$ (entrées 5-9, Tableau 36).

Tableau 36. Tentatives de cyclisation par le déplacement S_N2 d'un soufre activé en C1' par un groupement alcool en C4'

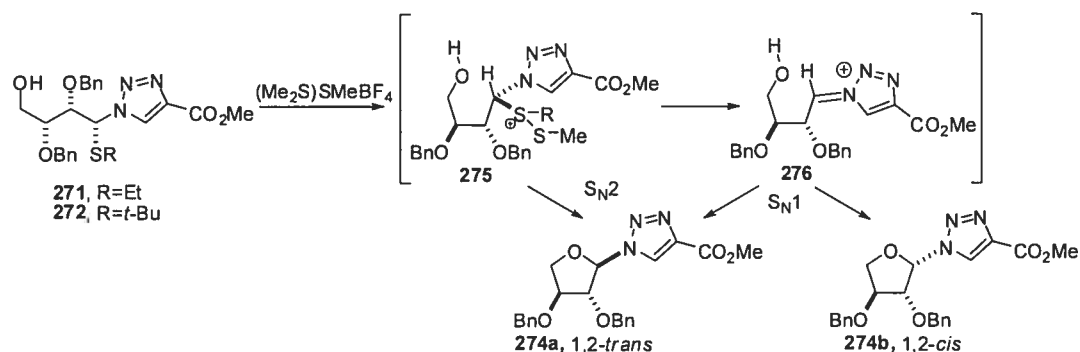
Entrée	Substrat	Conditions (équiv.)	Solvant	Rendements
1	271 , R = Et	(MeS) ₂ SMeBF ₄ (1.5)	THF	- ^a
2	271 , R = Et	(MeS) ₂ SMeBF ₄ (1.5)	MeCN	- ^a
3	271 , R = <i>t</i> -Bu	(MeS) ₂ SMeBF ₄ (1.5)	THF	- ^a
4	272 , R = <i>t</i> -Bu	(MeS) ₂ SMeBF ₄ (1.5)	MeCN	- ^a
5	272 , R = <i>t</i> -Bu	NIS (2.0)	MeCN	- ^a
6	272 , R = <i>t</i> -Bu	I ₂ (2.0)	MeCN	- ^a
7	272 , R = <i>t</i> -Bu	I ₂ (2.0 équ.), Cs ₂ CO ₃ (2.0)	MeCN	- ^a
8	272 , R = <i>t</i> -Bu	I ₂ (2.0 équ.), NaHCO ₃ (2.0)	MeCN	- ^a
9	272 , R = <i>t</i> -Bu	I ₂ (2.0), AgOTf (2.0)	THF	- ^a

^a Mélange de produits comportant des centres *O,N* et *N,S*-acétals

Parmi les produits observés, il semble y avoir formation de l'analogue de nucléoside **274**,¹²⁹ mais dans des rapports diastéréomériques **274a** : **274b** avoisinant les 1 : 1. Cette érosion de sélectivité suggère que la cyclisation ne procède pas uniquement par un mécanisme S_N2 conduisant exclusivement à **274a** et donc qu'un intermédiaire iminium **276** rivalise vraisemblablement avec la voie S_N2 pour conduire à un mélange de produits **274a** et **274b** (Schéma 61). Ce problème ne se présente pas lors de la cyclisation de thioaminals comportant des bases pyrimidines, probablement parce que ces bases comportent deux groupements électroattracteurs carbonyles qui sont en mesure de défavoriser des intermédiaires iminium tels que **276**.

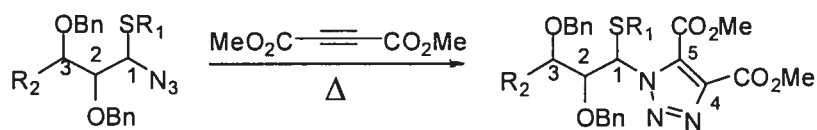
¹²⁹ Les produits n'ont pu être isolés, mais l'analyse RMN ¹H du brut révèle une conversion complète vers un mélange de quatre produits *N,O* ou *N,S*-acétals dans un rapport avoisinant les 1 : 1 : 1 : 1.

Schéma 61. Mécanisme S_N1 et S_N2 pour la cyclisation $C1' \rightarrow C4'$ de **271** et **272**



Afin de défavoriser la voie réactionnelle S_N1 impliquant l'intermédiaire **276**, il serait possible d'envisager, dans le cadre de travaux futurs, l'installation d'un deuxième groupement carbonyle en C5 du triazole. Ce type de triazole trisubstitué serait accessible par cycloaddition thermique entre l'acétylène diméthylédicarboxylate et les azidures précédemment décrits (Schéma 62).¹²⁷

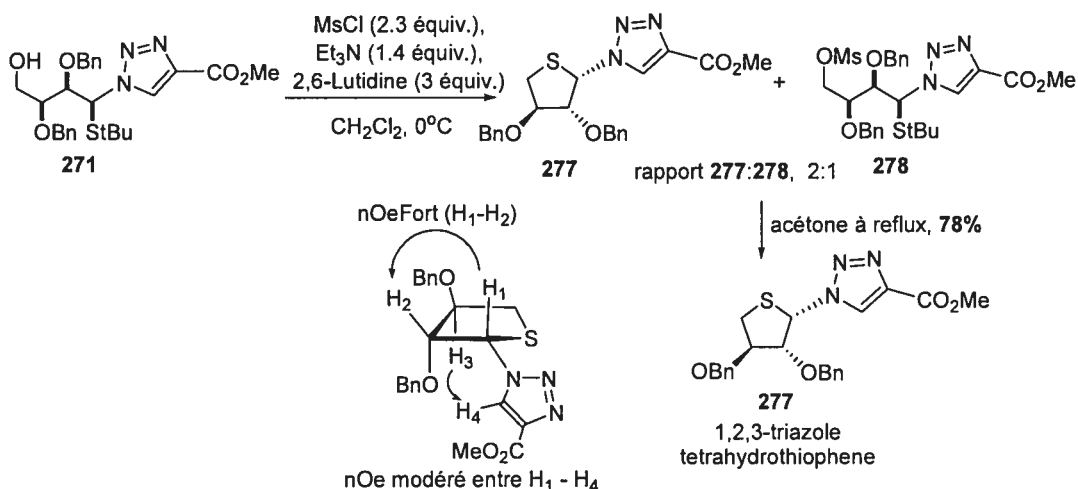
Schéma 62. Cycloaddition thermique entre un azidure et un dicarboxylate¹²⁷



4.6 Cyclisation par le déplacement S_N2 d'un mésylate en C4' par le soufre en C1'

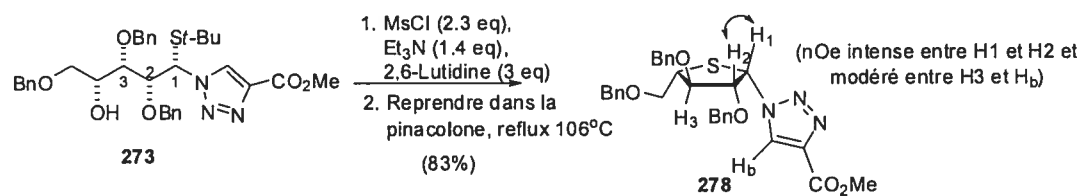
Dans la perspective d'effectuer une cyclisation $C1' \rightarrow C4'$, nous avons choisi d'installer un mésylate sur l'alcool primaire de **271**. Une analyse du RMN 1H démontre la formation du mésylate attendu **278**, mais avec une quantité importante de produit déjà cyclisé **277**. En portant le mélange réactionnel dissout dans l'acétone à reflux, une conversion complète est obtenue et le 1,2,3-triazole tétrahydrothiophène **277** est isolé avec un rendement de 78% pour ces deux étapes en tandem (Schéma 63). L'étude NOESY par RMN **277** semble suggérer que nous avons effectivement une relation 1,2-*cis*. Un nOe fort est observé entre H_1 et H_2 , tandis qu'un effet nOe modéré est présent entre H_3 et H_4 , ce qui suggère aussi que nous avons formé le 1,2,3-triazole disubstitué en position 1,4.

Schéma 63. Cyclisation $C1' \rightarrow C4'$ de **271** et preuve de structure pour **277**



Le triazole **273** cyclise lui aussi efficacement lorsque l'on installe un mésylate sur l'alcool secondaire en C4 (Schéma 64). La réaction doit cependant être effectuée à plus haute température et c'est pourquoi le mélange réactionnel est porté à reflux dans la pinacolone ($106^\circ C$). Le triazole tétrahydrothiophène **278** en série L, qui démontre également un effet nOe intense entre H_1 et H_2 et modéré entre H_3 et H_b , est ainsi généré avec un rendement de 83%.

Schéma 64. Cyclisation C1'→C4' de **273**



4.7 Conclusion

L'addition d'un groupement cyanure à un 2,3-*syn*-bis-alkoxydithioacétal s'avère peu sélective, contrairement à l'addition d'un groupement azidure qui conduit uniquement au diastéréoisomère α -azidothioéther-1,2-*syn*. Les centres di-*t*-bu-dithioacétals démontrent une réactivité significativement supérieure à leurs équivalents éthylés, particulièrement lorsque ces derniers sont substitués en C4. Le manque de réactivité des dithioacétals 2,3-*anti* démontre que la réactivité du centre acétal est également grandement affectée par la configuration relative des centres alkoxy en α et β . Il serait donc intéressant d'étudier l'addition d'un groupement azidure sur des 2,3-*anti*-bis-alkoxydithioacétals protégés par un acétonide pour vérifier si la tendance de réactivité suit la tendance de sélectivité décrite dans le chapitre précédent (section 2.9).

Les différents azidures générés ont pu être convertis sans encombre en triazoles disubstitués-1,4 par une cycloaddition-1,3 de Huisgen avec le propiolate de méthyle catalysée par du cuivre (I). La cyclisation C4'→C1' de ces triazoles est problématique et nécessitera une étude plus approfondie avec des groupements plus électroattracteurs sur le triazole. En contrepartie, la cyclisation C4'→C1' conduit très efficacement au triazole thiophène avec de bons rendements. Cette synthèse permet notamment la formation d'analogues de nucléosides triazoles en série L à partir de sucres naturels.

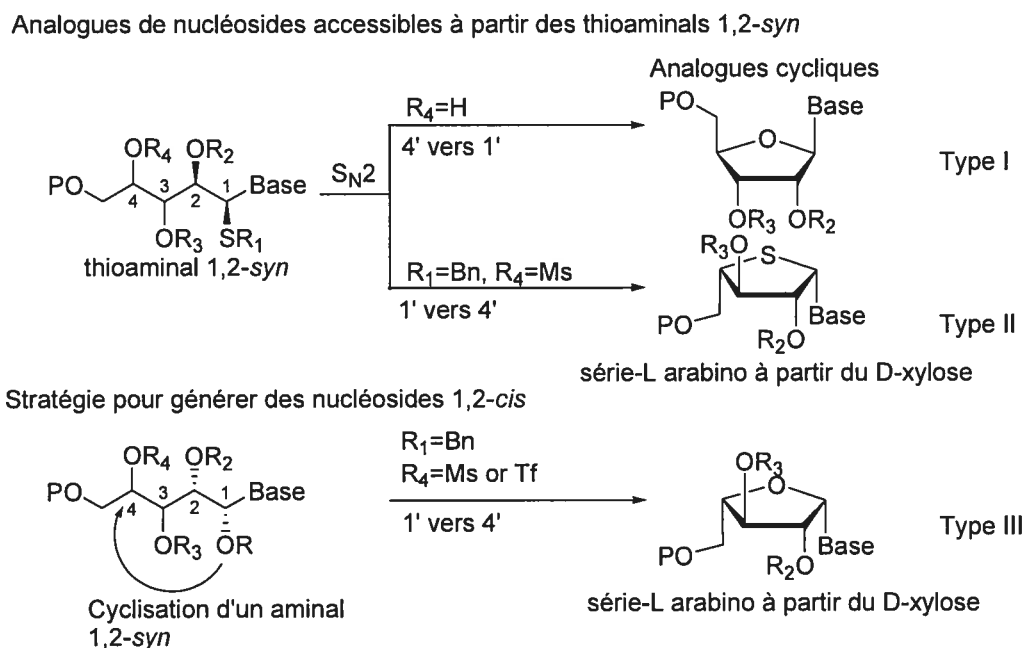
Chapitre 5.

Stratégie pour la synthèse de nucléosides 1,2-*cis* à partir de *N,O*-acétals acycliques

5.1 Objectifs de recherche

Notre stratégie acyclique de synthèse de nucléosides permet, comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, de générer des analogues 1,2-*trans* de type I (furanoside) par une cyclisation C4'→C1' et des analogues 1,2-*cis* de type II (thiofuranosides) par une cyclisation C1'→C4' d'intermédiaires *N,S*-acétal avec une relation 1,2-*syn* (Figure 44). L'importance biologique et pharmacologique des analogues de nucléosides 1,2-*cis* (type III), particulièrement en série arabino, nous incite à explorer la possibilité de cycliser par la voie C1'→C4' des *N,O*-acétals qui, d'après nos études d'induction-1,2 (Chapitre 2), devraient pouvoir être obtenus avec une relation 1,2-*syn* à partir d'acétals comportant un groupement alkoxy en C2.

Figure 44. Stratégie proposée pour la synthèse d'analogues de nucléosides 1,2-*cis* à partir d'aminals



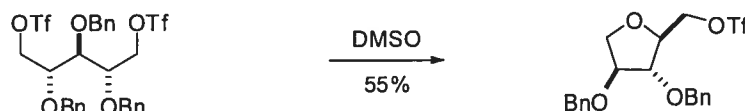
5.2 Synthèse d'analogues 1,2-*cis* de type III par la cyclisation C1'→C4' de *N,O*-benzyloxyacétals

5.2.1 Antécédents de cyclisation par déalkylation d'éthers benzyliques

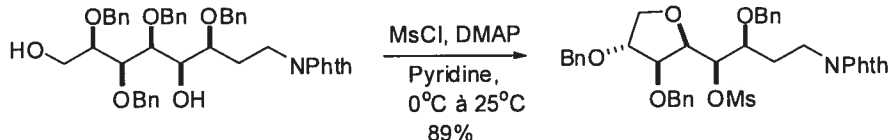
Évidemment, la stratégie de cyclisation C1'→C4', qui fonctionne bien avec des groupements thioethers –S-*t*-Bu et –SBn, risque d'être moins favorable avec les groupements éthers correspondants (–OBn ou –O-*t*-Bu) qui sont moins nucléophiles et moins prompts à la déalkylation. Néanmoins, différents exemples rapportés de cyclisation, par le déplacement S_N2 de groupements partants sulfonates déplacés intramoléculairement par un groupement benzyloxy qui subit une déalkylation dans le processus, nous ont encouragés à entamer l'étude (Figure 45).

Figure 45. Exemples rapportés de cyclisations par le déplacement S_N2 intramoléculaire de groupements partants par un groupement benzyloxy¹³⁰

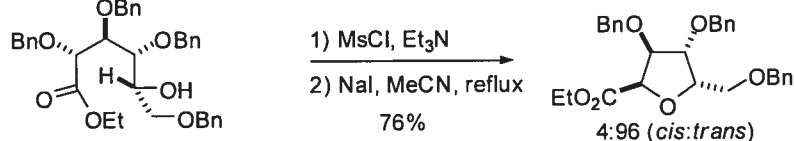
1 - Cyclisation par le déplacement d'un triflate primaire par un groupement OBn secondaire



2 - Cyclisation par le déplacement d'un mésylate primaire par un groupement OBn secondaire



3 - Cyclisation par le déplacement d'un mésylate secondaire (S_N2) par un groupement OBn secondaire



Ces cyclisations se produisent parfois spontanément, par exemple lors du déplacement d'un triflate primaire par un benzyloxy secondaire (exemple 1, Figure 45) et pour le déplacement d'un mésylate primaire par un groupement benzyloxy secondaire (exemple

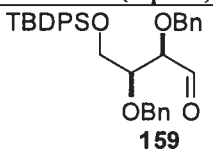
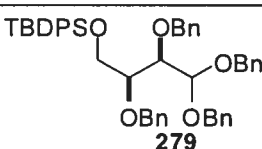
¹³⁰ (Exemple 1) a) Barbaud, C.; Bols, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9063. (Exemple 2) b) Dehmlow, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3607-3610. (Exemple 3) c) Monthiller, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 145.

2, Figure 45). Cependant, dans certains cas, un nucléophile externe doit être ajouté pour faciliter la déalkylation, comme dans l'exemple 3, où la cyclisation par le déplacement S_N2 d'un mésylate secondaire par un groupement benzyloxy secondaire procède dans l'acétonitrile à reflux en présence d'iodure de sodium (Figure 45). D'autres groupes de recherche rapportent ce type de cyclisation en présence de nucléophiles faibles tels que NaN_3 ¹³¹ et Bu_4NOAc .¹³²

5.2.2 Synthèse d'aminals par l'addition de la base azotée silylée sur des acétals

Nous avons envisagé la synthèse des aminals nécessaires à l'étude de cyclisation par l'addition d'une base silylée au dibenzyloxyacétal **279** formé par l'acétalisation de l'aldéhyde **159**. L'optimisation de cette acétalisation est présentée au Tableau 37.

Tableau 37. Optimisation de l'acétalisation de **159**

Entrée	Conditions (équiv.)	Solvant	Rendement
	 159	 279	
1	TsOH (0.5), BnOH (5.0)	Benzène, reflux	10 ^a
2	APTS (0.5), BnOH (2.0)	Toluène, reflux	15 ^a
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2)	CH_2Cl_2 , -40°C	décomposition ^a
4	Nafion H	Toluène, reflux	18 ^a
5	$(\text{BnO})_3\text{CH}$, APTS (0.2)	CH_2Cl_2 , 25°C	100

^a Le produit est en partie épimérisé.

¹³¹ Heightman, T.D.; Ermert, P.; Klein, D.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 514.

¹³² Fowler, P.A.; Haines, A.H.; Taylor, R.J.K.; Chrystal, E.J.T.; Gravestock, M.B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 9, 1003.

Parmi les différentes méthodes testées, l'emploi de benzyle orthoformate¹³³ en présence d'acide *para*-toluènesulfonique est de loin la méthode de choix et permet de générer quantitativement **279** (entrée 5, Tableau 37) sans épimériser le centre stéréogénique en α (entrées 1-4, Tableau 37).

Ayant l'acétal **279** en main, nous avons tenté un couplage avec la thymine silylée en présence de TMSOTf. Dans ces conditions, un taux de conversion maximal de 50% a pu être obtenu après deux jours dans le CH₂Cl₂ ou l'acétonitrile (entrées 1 et 2, Tableau 38). L'addition successive de Me₂BBr et de la base silylée, pour d'abord former *in situ* un bromo acétal,¹³⁴ s'est avérée beaucoup plus efficace. Un rendement isolé de 85% est obtenu pour la formation des diastéréoisomères **280a** et **280b** dans un *rd* de 2:1 (1,2-*syn* : 1,2-*anti*) (entrées 3 et 4, Tableau 38).

Tableau 38. Couplage de la thymine silylée sur **279** en présence d'acides de Lewis

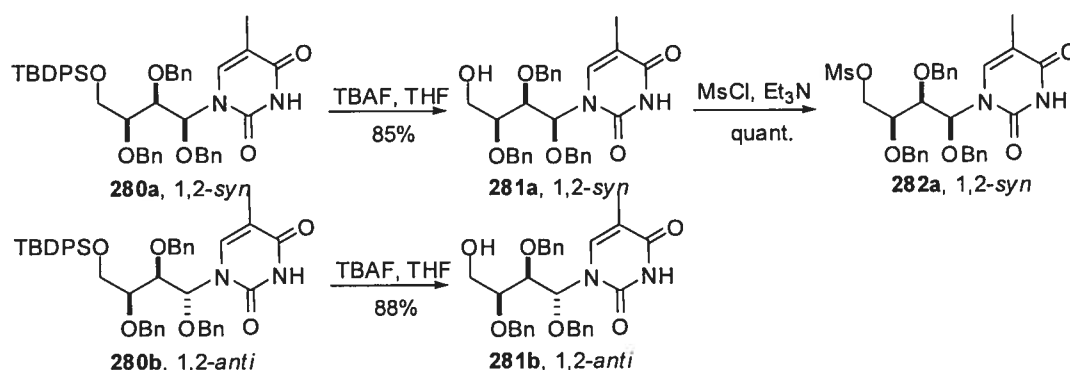
Entrée	Acide de Lewis (équiv.)	Conditions	T (°C)	Ratio 1,2- <i>syn</i> : 1,2- <i>anti</i>	Rendement
1	TMSOTf (2.0)	A, CH ₂ Cl ₂	25, 48h	2 : 1	50
2	TMSOTf (2.0)	A, MeCN	25, 48h	3 : 1	51
3	Me ₂ BBr (1.5)	B, CH ₂ Cl ₂	-40, 15min. 25, 60 min.	2 : 1	94
4	Me ₂ BBr (1.5)	B, CH ₂ Cl ₂ , puis MeCN	-40, 4h	2 : 1	80
Conditions A : Thymine silylée (2.0 équiv.), Acide de Lewis					
B : Acide de Lewis, thymine silylée (2.0 équiv.)					

¹³³ Ce réactif n'est pas commercial, mais peut être facilement préparé par une réaction de substitution entre 1 éq. d'orthoformate de méthyle et 3 équiv. d'alcool benzylique: Alexander, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 55.

¹³⁴ (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H.E. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3912. (b) Guindon, Y.; Anderson, P.C.; Yoakim, C.; Girard, Y.; Berthiaume, S.; Morton, H.E. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1705.

L'installation de groupements alkoxy stériquement plus encombrés pourrait sûrement améliorer les rapports diastéréomériques pour **280a:280b** (section 2.1.1), mais l'étape clé de cette stratégie étant la cyclisation par la déalkylation de groupement benzyloxy. Nous avons décidé de poursuivre en séparant par chromatographie **280a** et **280b** et ensuite cliver le groupement silylé et installer un mésylate sur **281a** pour former **282a** (Schéma 65).

Schéma 65. Formation des précurseurs pour la cyclisation C1'→C4'



5.2.3 Étude de la cyclisation C1'→C4' d'un *N,O*-acétal comportant un mésylate en C4

Les différentes tentatives de cyclisation C1'→C4' du *N,O*-aminal **282a** sont présentées au Tableau 39. En présence de KCN ou de NaN₃, le produit de départ est récupéré intact (entrées 1 et 2, Tableau 39), tandis qu'en présence de Bu₄NOAc, on observe de nombreux produits de décomposition (entrée 3, Tableau 39). L'addition de NaI ne permet pas non plus de générer le produit attendu **177b**, on observe plutôt la formation de l'iodure **283**, provenant du déplacement du mésylate primaire (entrées 4 et 5, Tableau 39).

Tableau 39. Tentatives de cyclisation de **282a** pour former le nucléoside **177b**, 1,2-*cis*

Entrée	Nucléophile	Solvant	T (°C)	Rendement
1	KCN ou NaN ₃	MeCN	25, 2h Reflux 9h	Substrat de départ
2	KCN ou NaN ₃ (10 équiv.)	Pinacolone	25, 2h Reflux 9h	Substrat de départ
3	Bu ₄ NOAc	MeCN	25, 2h Reflux 9h	Décomposition
4	NaI	MeCN	25, 2h Reflux 9h	50% de 283 ^a
5	NaI	Pinacolone	25, 2h Reflux 9h	100% de 283 ^a

^a Observé en RMN ¹H et sur le spectre de masse du mélange réactionnel.

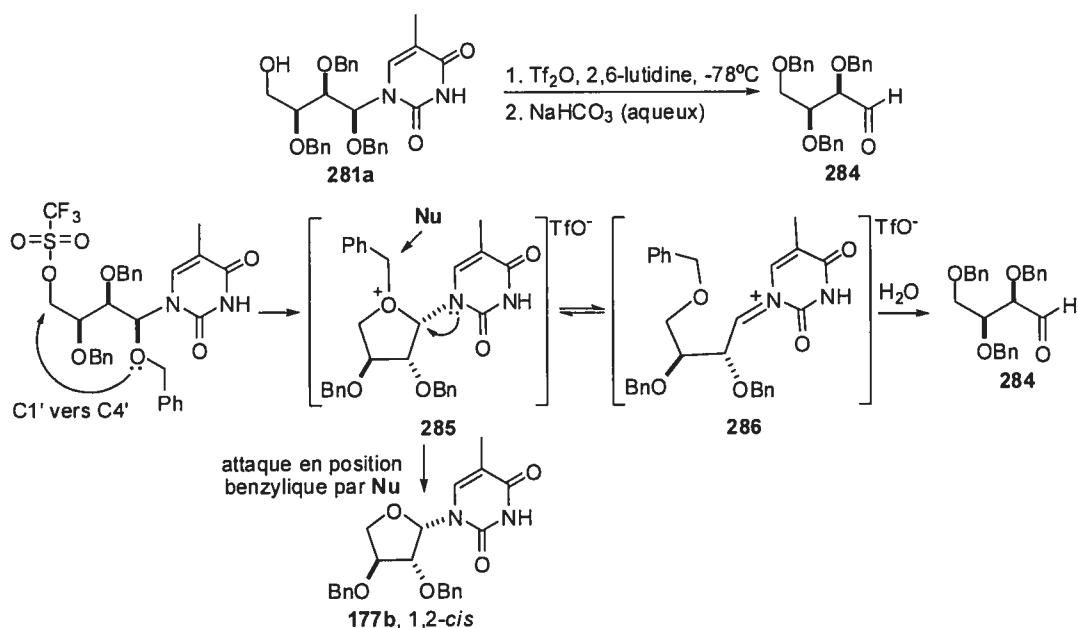
Ainsi, malgré de nombreux essais, il semble que des aminaux acycliques tels que **282a** soient plus difficiles à cycliser que des substrats où le groupement nucléophile OBn est attaché à une chaîne alkyle (voir exemples Figure 45). Ce manque de réactivité découle peut-être de l'effet anomère¹³⁵ qui amènerait une stabilisation de l'acétal par une donation des doublets de l'oxygène dans l'orbitale antiliante σ^* du lien C1-N. Cette donation pourrait rendre les doublets de l'oxygène moins disponibles pour une attaque nucléophile en C4. De plus, cette donation raccourcit en principe les liens entre les hétéroatomes et le carbone anomérique C1.¹³⁵ Le lien C1-O du centre acétal serait donc plus court que le lien C-O attaché aux chaînes alkyles des substrats présentés à la section 5.2.1, ce qui pourrait également défavoriser la cyclisation.

¹³⁵ Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon:New York, 1983.

5.2.4 Étude de la cyclisation C1'→C4' d'un *N,O*-acétal comportant un triflate en C4

Puisque la cyclisation C1'→C4' d'intermédiaires méthyloxy semble problématique, nous avons décidé de tenter l'installation d'un groupement triflate en C4', un groupement, significativement plus nucléofuge qu'un mésylate. L'alcool **281a** a donc été traité avec de l'anhydride triflique en présence de 2,6-lutidine dans le CH₂Cl₂. Après avoir agité le milieu réactionnel une heure à basse température, une solution aqueuse de NaHCO₃ est ajoutée pour parachever la réaction (Figure 46).

Figure 46. Transfert C1'→C4' du groupement benzyloxy par l'activation de l'hydroxy en C4 de **281a** par un triflate



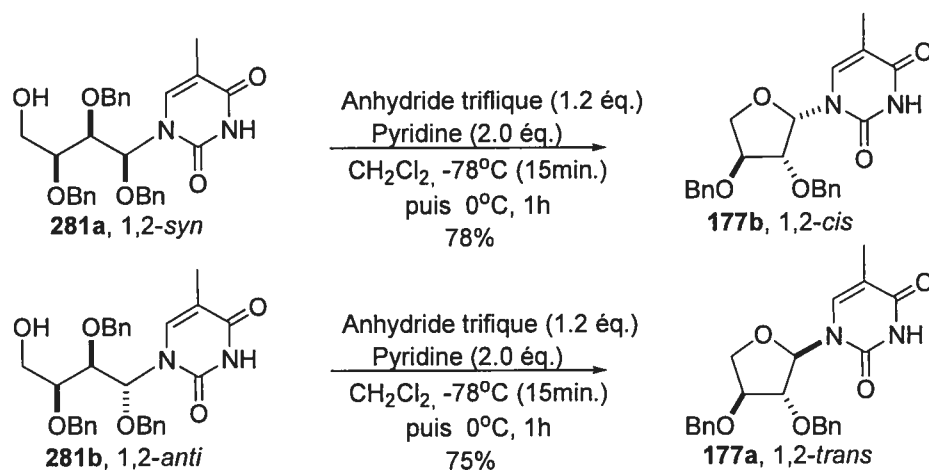
Plutôt que d'observer un triflate en position C4, nous avons constaté la formation de l'aldéhyde connu **284**.¹³⁶ Cette transformation nous est apparue très intéressante, car elle suggérerait qu'un groupement triflate puisse forcer la formation de l'intermédiaire **285**. Cependant, plutôt que de subir une attaque en position benzylique pour générer le produit désiré **177b**, nous avons émis l'hypothèse que ce dernier était hydrolysé au

¹³⁶ Giner, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2479 - 2482.

parachèvement aqueux pour conduire à **284**, probablement en passant par l'intermédiaire iminium **286**.

Nous avons donc répété cette expérience (même réactif, mais dans le CDCl_3) et tenté d'observer la formation du triflate en RMN ^1H en évitant toute trace d'humidité. Cette fois, au lieu de générer l'aldéhyde **284**, nous avons constaté une conversion complète vers le produit désiré **177b** (1,2-*cis*) après 60 minutes à 0°C . En répétant la procédure dans le CH_2Cl_2 avec **281a** et **281b**, il est possible de générer sélectivement les produits **177b** (1,2-*cis*) et **177a** (1,2-*trans*) (Schéma 66).

Schéma 66. Cyclisation $\text{C1}' \rightarrow \text{C4}'$ de **281a** et **281b** par l'activation de l'alcool en C4 par un triflate



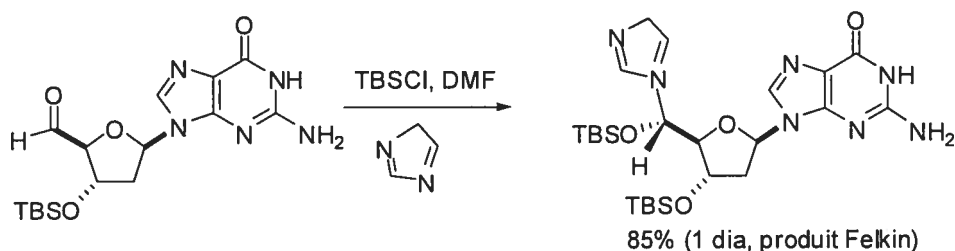
La possibilité de cycliser des *N,O*Bn-acétals sans épimérisation pour générer des analogues de nucléosides 1,2-*cis*, nous a incité à revoir notre stratégie de synthèse qui était limitée par la faible diastéréosélectivité générée à l'addition de la base azotée sur l'acétal (Tableau 38). Nous avons donc entrepris de rechercher d'autres types de *N,O*-acétals pouvant être générés sélectivement et susceptibles d'être cyclisés par cette voie $\text{C1}' \rightarrow \text{C4}'$.

5.3 Synthèse d'analogues 1,2-*cis* par la cyclisation C1'→C4' de triméthylsilyloxy *N,O*-acétals (*N,OTMS* - acétals)

5.3.1 Antécédents - Synthèse de *N,OTBS*-acétals à partir d' α -alkoxyaldéhydes

Afin de favoriser le processus de cyclisation C1'→C4' d'intermédiaires aminaux, il nous est apparu avantageux de générer ces derniers avec un substituant sur l'oxygène plus facilement clivable. La synthèse rapportée dans la littérature de *N,O*-acétals silylés à partir d'un α -alkoxy aldéhyde sur lequel un imidazole est couplé, tel que présenté au Schéma 67, a donc attiré notre attention.¹³⁷

Schéma 67. Formation d'un *N,OSiR₃*-acétal par l'addition de l'imidazole sur un α -alkoxy aldéhyde¹³⁷

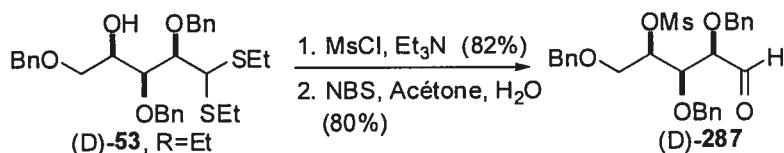


5.3.2 Synthèse de *N,OTMS*-acétals comportant une thymine à partir d'aldéhydes 2,3-*syn*

Nous avons entrepris l'étude visant à synthétiser des *N,OTMS*-acétals comportant des nucléobases avec l'aldéhyde **287**. La présence d'un groupement mésylate en C4 pourrait permettre la cyclisation de ces substrats sans modifications supplémentaires. L'aldéhyde en question peut être préparé en installant un mésylate en C4 de **53** et en effectuant ensuite une hydrolyse en présence de NBS (Schéma 68).

¹³⁷ Gimisis, T.; Arsenyan, P.; Georganakis, D.; Leondiadis, L. *Synlett* **2003**, 1451.

Schéma 68. Préparation de l'aldéhyde **287**



L'aldéhyde obtenu est dissout dans l'acétonitrile, puis la thymine silylée et de différents acides de Lewis sont additionnés (Tableau 40). Notons qu'une fois le temps d'agitation complété, le mélange réactionnel est traité avec une solution saturée de NaHCO_3 et qu'un contrôle a été effectué sans acide de Lewis (entrée 1, Tableau 40). Avec un équivalent de TMSOTf , les composés désirés **288a** et **288b** sont générés dans un rapport 1,2-*syn* : 1,2-*anti* de 3:1 avec un faible taux de conversion de 5% (entrée 2, Tableau 40). L'addition d'un deuxième équivalent de TMSOTf permet d'augmenter significativement le taux de conversion (entrée 3, Tableau 40). Lorsque la réaction est effectuée dans CH_2Cl_2 , on observe un ratio inverse à celui obtenu dans MeCN (1 : 3; 1,2-*syn* : 1,2-*anti*) (entrée 4, Tableau 40).

Tableau 40. Couplage de la thymine silylée avec **287** en présence d'A.L

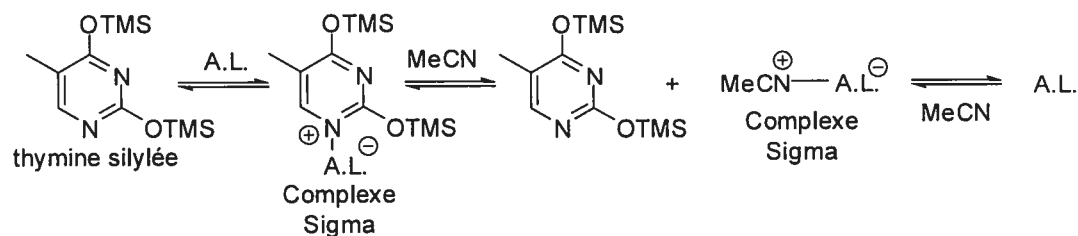
Conditions (équiv.)		Solvant	T (°C)	Ratio a : b	% conv.	Rdt
1	T (2.0)	MeCN	25, 3h	-	-	-
2	TMSOTf (1.0), T (2.0)	MeCN	0, 3h	3 : 1	5	- ^a
3	TMSOTf (2.0), T (2.0)	MeCN	0, 3h	3 : 1	75	55
4	TMSOTf (2.0), T (2.0)	CH_2Cl_2	0, 3h	1 : 3	70	60
5	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5), T (2.0)	CH_2Cl_2	-40, 4h	-	traces	-
6	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5), T (2.0)	MeCN	-40, 4h	> 20 / 1	95	80
7	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5), T (1.0)	MeCN	-40, 4h	> 20 / 1	35	- ^a
8	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5), T (2.0)	MeCN	-40, 4h	> 20 / 1	30	- ^a

^aLe brut n'a pas été chromatographié sur silice

L'ajout de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ au mélange réactionnel ne semble pas être efficace dans CH_2Cl_2 (entrée 5, Tableau 40), mais dans l'acétonitrile, le produit 1,2-*syn* est formé exclusivement avec un taux de conversion de 95%. Malgré qu'une certaine quantité de produit **288a** et **288b** se clive sur silice lors de la purification, on obtient un rendement isolé très satisfaisant de 80% (entrée 6, Tableau 40). Le taux de conversion diminue significativement lorsqu'un seul équivalent de base silylée est ajouté (entrée 7, Tableau 40) ou lorsque l'on diminue la quantité de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ à 0.5 équivalent (entrée 8, Tableau 40). Le produit 1,2-*cis* issu de la cyclisation $\text{C1}' \rightarrow \text{C4}'$ de **288a** suggère, comme nous allons le voir plus loin, que la stéréochimie relative est bien 1,2-*syn* (section 5.6).

L'effet de solvant observé en passant du CH_2Cl_2 à l'acétonitrile en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ est contre intuitif, car on s'attendrait à diminuer l'habileté de l'acide de Lewis à complexer un substrat dans un solvant qui peut lui-même servir de ligand. Cependant, il ne faut pas oublier que la base azotée démontre également une grande affinité pour les acides de Lewis durs avec lesquels elle peut former des complexes sigma (voir Schéma 5 et Figure 47).¹³⁸ Dans des solvants relativement peu polaires, comme le dichlorométhane, la formation de ce type de complexe peut inhiber complètement la réaction. Le rôle de l'acétonitrile serait de briser ces complexes et d'engendrer un équilibre qui libère une portion d'acide de Lewis et de base azotée pouvant ensuite réagir avec le centre électrophile.

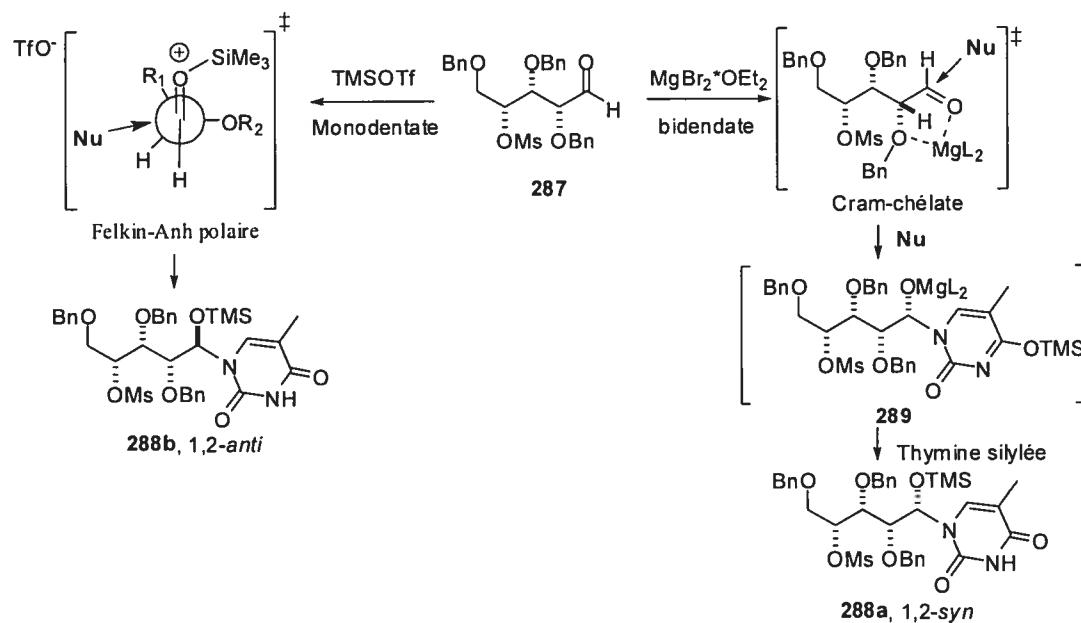
Figure 47. Complexe sigma entre la base azotée et l'acide de Lewis dans l'acétonitrile



¹³⁸ Vorbrüggen, H.; Höfle, G. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1256.

Quant à l'induction exclusive du produit 1,2-*syn*, elle pourrait être rationalisée par un état de transition Cram-chélate¹³⁹ où le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, un acide de Lewis bidentate,¹⁴⁰ activerait l'aldéhyde tout en complexant le groupement alkoxy en α (Figure 48). L'attaque de la base selon une trajectoire de Bürgi-Dunitz sur la face la moins encombrée de l'aldéhyde conduit alors au produit majoritaire 1,2-*syn*.¹⁴¹ En présence d'un acide monodentate, tel que le TMSOTf, on pourrait s'attendre à générer le produit 1,2-*anti* par un état de transition Felkin-Anh ou Cornforth (voir section 2.1.5), mais cet acide de Lewis conduit souvent à des *rd* thermodynamiques lors de substitutions d'acétals par des bases silylées, particulièrement dans des solvants polaires.²⁶ Ainsi, les *rd* favorisant le produit 1,2-*anti* dans CH_2Cl_2 s'inversent vraisemblablement dans l'acétonitrile par un processus d'équilibre thermodynamique.

Figure 48. États de transition pour l'attaque de la base azotée sur un α -alkoxyaldéhyde **287** activé par des acides de Lewis monodentate et bidentate



¹³⁹ Cram, D.J.; Elhafez, F.A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828.

¹⁴⁰ a) Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S.R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496. b) Guindon, Y.; Liu, Z.; Jung, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9289.

¹⁴¹ Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223

L'addition d'un excès de base silylée permet probablement d'accélérer la réaction en augmentant la vitesse de silylation de l'intermédiaire **289** complexé par le Mg, généré après l'attaque de la base azotée.

5.3.3 Synthèse de *N,OTMS*-acétals 2,3-*syn* comportant une adénine

Suite à ces résultats encourageants, la réaction de couplage de bases silylées sur un aldéhyde a été étudiée avec l'adénine, une base purine présente sur de nombreux analogues de nucléosides.¹⁴² En présence de TMSOTf, les produits **290a:290b** sont formés avec un faible rapport diastéréomérique de 1.5 : 1.0, accompagné d'un taux de conversion modeste (entrée 1, Tableau 41), tandis qu'avec MgBr₂.OEt₂ on génère sélectivement le diastéréoisomère 1,2-*syn* avec des taux de conversion qui augmentent avec le nombre d'équivalents d'acide de Lewis ajoutés (entrées 2-5, Tableau 41).

Tableau 41. Couplage de l'adénine silylée sur **287** en présence d'acides de Lewis

	A.L. (équiv.)	Solvant	T (°C)	Ratio a : b	% conv.	Rdt
1	TMSOTf (2.0)	CH ₂ Cl ₂	0, 3h	1.5 : 1.0	20	- ^a
2	MgBr ₂ .OEt ₂ (0.1)	MeCN	-40, 3h	> 20 : 1	5	- ^a
3	MgBr ₂ .OEt ₂ (0.5)	MeCN	-40, 3h	> 20 : 1	35	- ^a
4	MgBr ₂ .OEt ₂ (1.0)	MeCN	-40, 3h	> 20 : 1	85	70
5	MgBr ₂ .OEt ₂ (2.0)	MeCN	-40, 3h	> 20 : 1	100	78
6	MgBr ₂ .OEt ₂ (2.0)	CH ₂ Cl ₂	-40, 3h	-	-	P.D.
7	MgBr ₂ .OEt ₂ (2.0)	MeCN	-40, 3h, puis 2h à 0°C	> 20 : 1	45	- ^a

^a Le brut n'a pas été chromatographié sur silice.

¹⁴² Voir section 1.1.1.

Cette fois encore, la réactivité décroît dans le dichlorométhane en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (entrée 6, Tableau 41) et nous constatons que la réaction semble revenir en arrière lorsque l'on porte un échantillon du mélange réactionnel à 0°C pendant 2 heures avant le parachèvement aqueux de la réaction (entrée 7, Tableau 41).

5.3.4 Synthèse de *N,OTMS*-acétals 1,2-*syn* et 1,2-*anti* comportant une thymine à partir d'un aldéhyde 2,3-*anti*

L'introduction de la thymine s'effectue sans encombre sur l'aldéhyde 2,3-*anti* **291**¹⁴³ pour former les produits **292a:292b** dans un *rd* 1,2-*syn*:1,2-*anti* de 1:10 en présence de TMSOTf dans le dichlorométhane et de 20 : 1 avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ dans l'acétonitrile (entrées 1 et 2, Tableau 42). La réaction de couplage en bidendate ne semblent donc pas sensibles à la stéréochimie relative en 2,3-*syn* ou 2,3-*anti*, contrairement à ce que nous avons observé lors de couplages sur des dithioacétals.

Tableau 42. Couplage de la thymine silylée sur **291** en présence d'acides de Lewis

	A.L. (équiv.)	Solvant	T ($^\circ\text{C}$)	Ratio a : b	% conv.	Rdt
<p> $\text{BnO}-\text{CH}(\text{OBn})-\text{CH}(\text{OMs})-\text{CH}(\text{OBn})-\text{CHO} + \text{Thymine Silylée (2.0 équiv.)} \xrightarrow{\text{L.A.}} \text{292a, 1,2-syn} + \text{292b, 1,2-anti}$ </p>						
1	TMSOTf (2.0)	CH_2Cl_2	0, 3h	1 : 10	35	P.D. ^a
2	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0)	MeCN	-40, 3h	> 20 / 1	95	77

^aLe brut n'a pas été chromatographié sur silice.

¹⁴³ Généré à partir de **54** (voir partie expérimentale)

5.3.5 Synthèse de *N,OTMS*-acétals comportant une adénine à partir d'un aldéhyde 2,3-*anti*

L'addition d'adénine silylée sur l'aldéhyde **291** (2,3-*anti*) en présence de TMSOTf ou de MgBr₂.OEt₂, dans les mêmes conditions réactionnelles que celles précédemment décrites (section 5.3.3), ne génère pas les produits attendus **293a** et **293b** (entrées 1 et 2, Tableau 43). L'apparition d'un précipité blanc, quelques minutes après l'addition de MgBr₂.OEt₂ à -40°C, nous a incité à porter le mélange réactionnel à plus haute température pour que le milieu réactionnel redevienne homogène. À 0°C, le précipité disparaît en 15 minutes et après le parachèvement aqueux de la réaction, un taux de conversion de 90% est obtenu (entrée 3, Tableau 43). À l'inverse de ce qui était observé avec l'aldéhyde **287** (2,3-*syn*), lorsque le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à 0°C (entrée 7, Tableau 41), le taux de conversion ne décroît pas (entrée 4, Tableau 43).

Tableau 43. Couplage de l'adénine silylée sur **291** en présence d'acides de Lewis

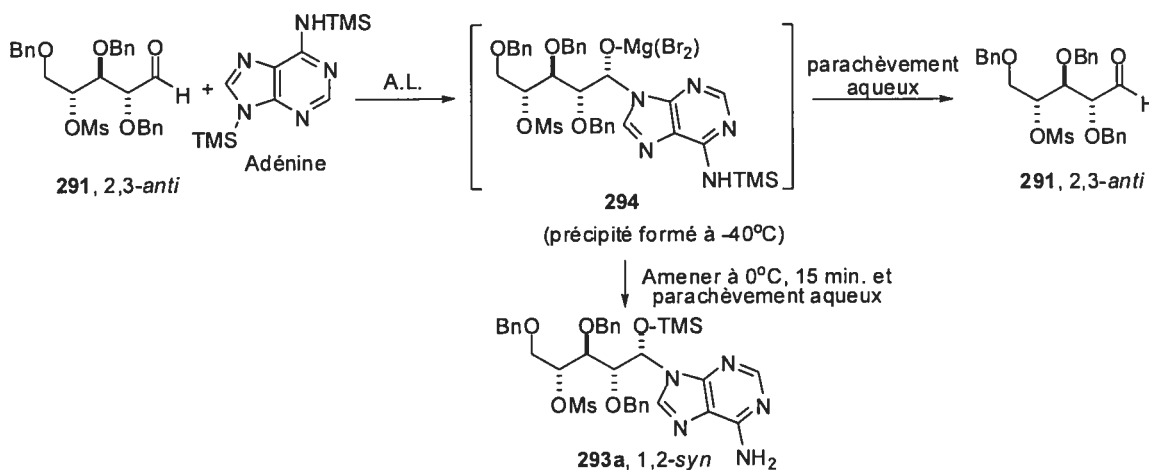
	Acide de Lewis (équiv.)	Solvant	T (°C)	Ratio a : b	% conv.	Rdt
<p> <chem>BnOCH2C(OMs)(OBn)C(=O)H</chem> + <chem>TMSNc1ncnc2c1ncn2NHTMS</chem> (Adénine silylée, 2.0 équiv.) $\xrightarrow{\text{A.L.}}$ <chem>BnOCH2C(OMs)(OBn)C(OTMS)C(=O)Adénine</chem> (293a, 1,2-<i>syn</i>) + <chem>BnOCH2C(OMs)(OBn)C(=O)C(OTMS)Adénine</chem> (293b, 1,2-<i>anti</i>) </p>						
1	TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	0, 3h	-	0	P.D. ^a
2	MgBr ₂ .OEt ₂	MeCN	-40, 3h	-	0	P.D. ^a
3	MgBr ₂ .OEt ₂	MeCN	-40, 3h; Puis 15min. à 0°C	> 20 / 1	90	81 ^b
4	MgBr ₂ .OEt ₂	MeCN	-40, 3h; 2h à 0°C	> 20 / 1	90	- ^a

a Aldéhyde de départ. b Le brut n'a été chromatographié.

Ces observations nous ont inspiré l'hypothèse mécanistique présentée au Schéma 69. Le précipité qui se forme à basse température pourrait être le complexe de magnésium **294**, généré après l'attaque de la base azotée sur l'aldéhyde chélaté. Lorsque l'on parachève la réaction avec une solution saturée de NaHCO₃ à basse température, l'alkoxyde de magnésium s'hydrolyse pour régénérer l'aldéhyde **291** (entrées 1 et 2,

Tableau 43). L'intermédiaire **294** serait silylé lorsque le mélange réactionnel est porté à plus haute température pour former le produit **293a** qui résiste au traitement aqueux.

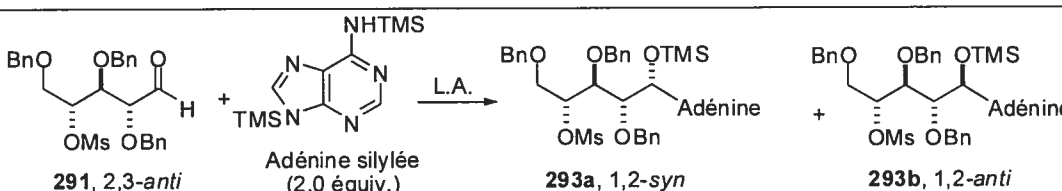
Schéma 69. Hypothèse mécanistique : formation d'un alkoxyde de magnésium



La différence de réactivité observée entre les *N,O*-acétals *syn* et *anti* s'explique peut-être par un encombrement stérique plus important au centre acétal de stéréochimie 2,3-*anti*. Cette hypothèse expliquerait que les *N,OTMS*-acétals 2,3-*anti* s'avèrent à la fois plus ardues à former et plus difficilement clivables par une attaque nucléophile d'halogénures présents dans le milieu réactionnel.

Autre différence notable de réactivité, l'aldéhyde **291** (2,3-*anti*) nécessite une quantité de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ nettement moins importante que l'aldéhyde **287** (2,3-*syn*) pour l'obtention de taux de conversion intéressants. Déjà, avec 0.1 équivalent d'acide de Lewis, un taux de conversion de 50% est atteint, et ce taux grimpe à 85% avec 0.5 équivalent d'acide de Lewis. Les temps de réaction doivent cependant être augmentés (entrées 1-4, Tableau 44).

Tableau 44. Couplage de l'adénine silylée sur **291** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$

	Conditions (équiv.)	Solvant	T (°C)	Ratio a : b	% conv.
					
1	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1)	MeCN	-40, 15min.; 3h à 0°C	> 20 / 1	50
2	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5)	MeCN	-40, 15min.; 3h à 0°C	> 20 / 1	85
3	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0)	MeCN	-40, 3h, 15min. à 0°C	> 20 / 1	90
4	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0)	MeCN	-40, 3h, 15min. à 0°C	> 20 / 1	90

5.3.6 Études en vue de former un *N,OTMS*-acétal comportant une guanine à partir d'un aldéhyde 2,3-*anti*.

Les différentes tentatives de couplage de la guanine persilylée sur le l'aldéhyde **291** (2,3-*anti*), employant différentes variations de température en présence de TMSOTf et de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, sont présentées au Tableau 45. Comme on peut le constater dans ce Tableau, toutes les tentatives pour former les acétals portant une guanine se sont avérées inefficaces. Ce problème de réactivité s'explique peut-être par un manque régiosélectivité à l'addition de la base sur l'aldéhyde, tel que rapporté pour les couplages de type Vorbrüggen sur des oxoniums cycliques. En effet, dans ces réactions la guanine silylée est réputée pour conduire à des mélanges de régioisomères cinétiques RN^7 et RN^3 qui peuvent s'équilibrer vers les produits RN^9 thermodynamiquement plus stables.²⁶ Dans le cas du couplage de la guanine sur un aldéhyde (un processus que nous croyons être sous contrôle cinétique), il est possible que différents régioisomères *N,OTMS*-acétals N^7 et N^3 se forment pour ensuite se cliver au traitement aqueux. Différentes méthodes alternatives de parachèvement de la réaction devront donc être tentées pour isoler les produits afin de vérifier cette hypothèse.

Tableau 45. Couplage de la guanine silylée sur **291** en présence d'acides de Lewis

A.L. (équiv.)		Solvant	T (°C)	Ratio a : b	% conv.	Rdt
<p> 291, 2,3-syn + Guanine silylée (2.0 équiv.) $\xrightarrow{\text{L.A.}}$ 294a, 1,2-syn + 294b, 1,2-anti </p>						
1	TMSOTf (2.0)	MeCN	0, 3h	-	-	P.D.
2	MgBr ₂ .OEt ₂ (2.0)	MeCN	-40, 3h	-	-	P.D.
3	MgBr ₂ .OEt ₂ (2.0)	MeCN	-40, 3h, Puis 15min. à 0°C	-	-	P.D.
4	MgBr ₂ .OEt ₂ (0.1)	MeCN	0, 3h	-	-	P.D.
5	MgBr ₂ .OEt ₂ (0.5)	MeCN	-40, 3h, Puis 15min. à 25°C	-	-	P.D.

5.4 Étude de la cyclisation C1'→C4' des *N,OTMS*-acétals

Ayant mis au point les conditions réactionnelles permettant de générer des *N,OTMS*-acétals avec des rendements satisfaisants avec la thymine et l'adénine, nous avons étudié différentes conditions pour cycliser ces derniers par le déplacement du mésylate en C4 par l'oxygène (-OTMS) attaché au centre acétal (C1'→C4') (Tableau 46).

Tableau 46. Étude la cyclisation du *N,OTMS*-acétal **288a**

	Additif	Solvant	T (°C)	Rendement
<p style="text-align: center;"> $\text{288a, 1,2-syn} \xrightarrow{\text{Additif (2.0 \acute{e}q.)}} \text{(L)-71b, 1,2-cis} \quad \text{287}$ </p>				
1	CsF	2-butanone	25 (1 h)	Aldéhyde 287
2	KBr	2-butanone	reflux	Aldéhyde 287
3	-	MeOH	25 (1 h)	Aldéhyde 287
4	Bu ₄ NOAc	2-butanone	25 (2h)	décomposition
5	KF	MeCN	25 (2h)	décomposition
6	KF	Pinacolone	25 (2h)	décomposition
7	Bu ₄ NF	2-butanone	25 (2h)	décomposition
8	NaI	MeCN ou THF ou pinacolone	Reflux (60min.)	Produit départ
9	-	DMSO	100 (1h)	Aldéhyde 287 (? Trace de produit)

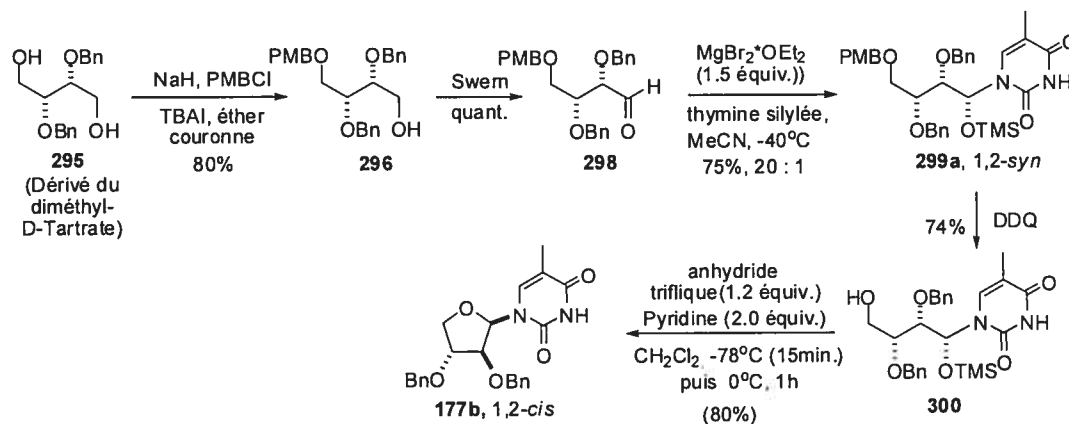
Malheureusement, l'ajout de différents nucléophiles externes, incluant CsF, KBr et le méthanol, dans différents solvants clive rapidement le *N,OTMS*-acétal **288a** pour régénérer l'aldéhyde **287** (entrées 1-3, Tableau 46). Par ailleurs, des additifs tels que Bu₄NOAc, KF ou Bu₄NF génèrent des produits secondaires probablement issus d'élimination E2 du mésylate (entrées 4-7, Tableau 46). Le produit de départ **288a** reste inchangé à reflux dans l'acétonitrile, le THF et la pinacolone en présence d'iodure de

sodium (entrée 8, Tableau 46). Lorsque l'on dissout le produit dans du DMSO et que le mélange est porté à 100°C, une trace de produit (moins de 5%) est visible sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel (entrée 9, Tableau 46).

5.5 Cyclisation de *N,OTMS*-acétal par le déplacement d'un triflate en C4'

Étant donné les difficultés rencontrées pour la cyclisation des produits *N,OTMS*-acétals comportant un mésylate en C4', nous avons appliqué la stratégie de synthèse présentée au Schéma 70 pour étudier la cyclisation par l'activation de l'oxygène en C4' grâce à un groupement triflate. La séquence débute par une monoprotection du diol **295** dérivé du (D)-tartrate avec le PMBCl pour générer l'alcool **296**, dont l'oxydation conduit à l'aldéhyde 2,3-*syn* **298** (Schéma 70).

Schéma 70. Synthèse du nucléoside **177b** par une cyclisation C1'→C4' du *N,OTMS*-acétal **300** par l'activation de l'alcool en C4' avec un groupement triflate

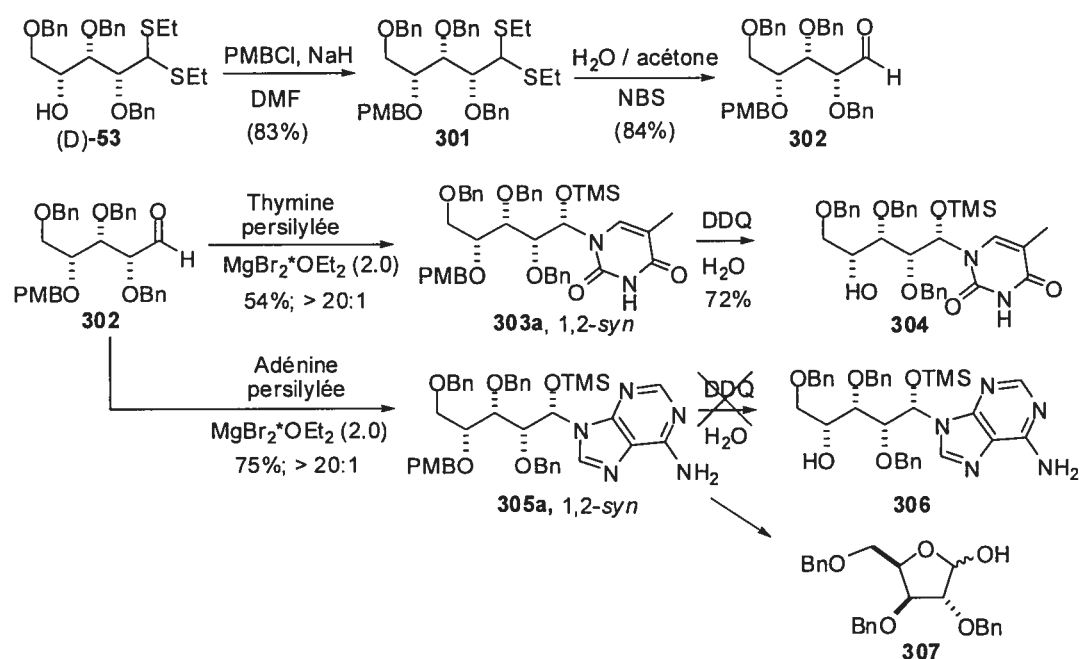


Les conditions optimales développées à la section précédente pour la formation de *N,OTMS*-acétals permettent de générer diastéréosélectivement **299** avec un rendement de 75%. En présence de DDQ et de 10 équivalents de H_2O dans le CH_2Cl_2 , le PMB en C4' de **299** est clivé sans que le centre acétal ne soit significativement hydrolysé. L'alcool **300**, isolé avec un rendement de 74%, cyclise pour conduire à **177b** par l'installation d'un triflate sur l'alcool en C4', dans les conditions précédemment décrites

pour les *N,OBn*-acétals (voir section 5.2.4). Ces résultats prouvent que ce type d'acétal peut être efficacement cyclisé et que la stéréochimie relative du *N,OTMS*-acétal est bien 1,2-*syn*, après comparaison avec le spectre de cette même molécule précédemment décrite (Schéma 34).

Afin de maintenant évaluer la possibilité de faire une cyclisation C1'-C4' par le déplacement d'un groupement triflate secondaire en C4', nous avons tenté de générer **304** et **306** par la voie de synthèse présentée au Schéma 71.

Schéma 71. Stratégie pour la synthèse des *N,OTMS*-acétal **304** et **306**



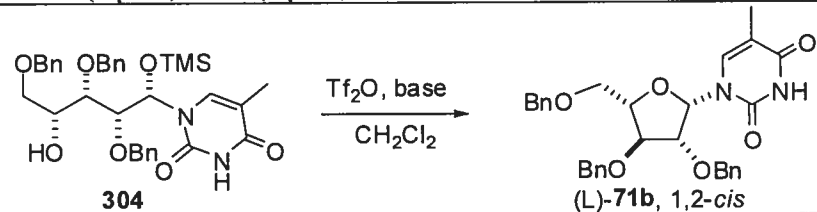
Le composé **301**, obtenu en installant un groupement PMB en C4' de (D)-53, est hydrolysé dans un mélange acétone/eau par l'activation des groupements thioéthers avec la NBS pour générer l'aldéhyde **302**.¹⁴⁴ En traitant cet aldéhyde avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et les bases silylées thymine ou adénine, les composés **303** et **305** (1,2-*syn*) sont obtenus avec des rendements respectifs de 54% et 75%. Le clivage oxydatif de **303** avec DDQ permet de former le *N,OTMS*-acétal **304**, précurseur de la cyclisation C1'→C4'; par ailleurs,

¹⁴⁴ Corey, E.J.; Erickson, B.W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553.

dans les mêmes conditions réactionnelles, le *N*,*OTMS*-acétal **305** s'hydrolyse complètement pour conduire aux lactols α et β **307**.

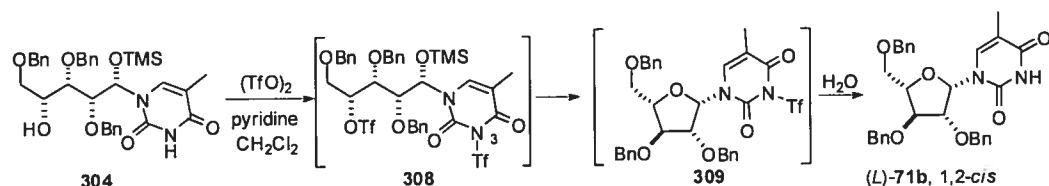
Lorsque l'on tente de cycliser le *N*,*OTMS*-acétal **304** dans les conditions précédemment employées avec **300** (Schéma 70), on observe une trace de produit désiré et de nombreux produits de décomposition (entrée 1, Tableau 47). Heureusement, en augmentant le nombre d'équivalents d'anhydride triflique, le nucléoside (L)-**71b** (1,2-*cis*) est généré diastéroselectivement dans un rendement de 65%.

Tableau 47. Synthèse du nucléoside (L)-**71b** par une cyclisation C1'→C4' du *N*,*OTMS*-acétal **304** par l'activation de l'alcool secondaire en C4 avec un groupement triflate

Entrée	Base (équiv.)	Tf ₂ O (équiv.)	T (°C)	Rdt (%)
				
1	pyridine (2.0)	1.1	-40, 1 h 0, 2h	Traces + decomposition
2	pyridine (4.0)	3.0	-40, 1 h 25, 2h	65%

Étant donné que l'azote N3 est nucléophile, il est possible qu'une partie de l'anhydride triflique réagisse avec ce dernier plutôt qu'avec l'alcool secondaire en C4' pour former les trifluorométhylsulfonamides **308** et **309**, qui seraient ensuite clivés lors du parachèvement aqueux (Schéma 72).

Schéma 72. Synthèse du nucléoside (L)-**71b** par une cyclisation C1'→C4'



Ce problème de régiosélectivité ne s'était pas présenté avec **300** (Schéma 70), probablement parce que l'activation de l'alcool primaire est significativement plus rapide que la protection de l'azote en N3.

5.6 Cyclisation C1'→C4' de *N,OTMS*-acétals comportant un mésylate en C4 en présence de Al(O-*t*-Bu)₃

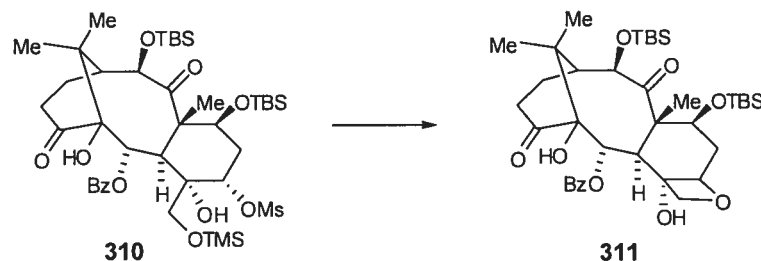
La possibilité de cycliser **300** et **303** par un processus C1'→C4' indique que les *N,OTMS*-acétals 1,2-*syn* présentent un intérêt certain pour la synthèse de nucléoside 1,2-*cis*. En contrepartie, cette stratégie nécessite des étapes de protection-déprotection qui allongent la séquence réactionnelle et le *N,OTMS*-acétal comportant une base purine s'hydrolyse complètement lors du clivage oxydatif du groupement PMB. C'est pourquoi nous avons entrepris d'autres tentatives de cyclisation avec les *N,OTMS*-acétals **288a**, **290a**, **292a**, accessibles directement à partir d'aldéhydes comportant un groupement mésylate en C4.

Afin de promouvoir la cyclisation, nous nous sommes inspirés d'un protocole rapporté par le groupe du Professeur Paquette pour la synthèse de l'oxétane **311** (Schéma 73). Ce précurseur du taxol a pu être généré par la cyclisation de **310** en présence de Al(O-*t*-Bu)₃ dans le benzène.¹⁴⁵ Dans une publication subséquente,¹⁴⁶ ils rapportent une amélioration importante de rendement en présence de Al(O-*i*-Pr)₃ et de gel de silice dans l'isopropanol.

¹⁴⁵ a) Paquette, L.A.; Hofferberth, J.E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2266. b) Paquette, L.A.; Lo, H.Y.; Hofferberth, J.E.; Gallucci, J.C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2276.

¹⁴⁶ Nancy K. Brennan, N.K.; Guo, X.; Paquette, L.A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 732-734.

Schéma 73. Cyclisation de **310** vers l'oxétane **311** en présence de $\text{Al}(\text{O}t\text{Bu})_3$ ¹⁴⁵



Malheureusement, ces conditions ne semblent pas permettre la cyclisation de notre intermédiaire **288a** (Tableau 48, entrées 1-3). Par contre, une conversion complète vers l'analogue de nucléoside (L)-**71b** (1,2-*cis*), isolé avec un rendement de 52%, est obtenu avec 3 équivalent de $\text{Al}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ dans le DMSO à 140°C (Tableau 48, entrée 4).

Tableau 48. Cyclisation de **288a** vers (L)-**71b** (1,2-*cis*) en présence de $\text{Al}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$

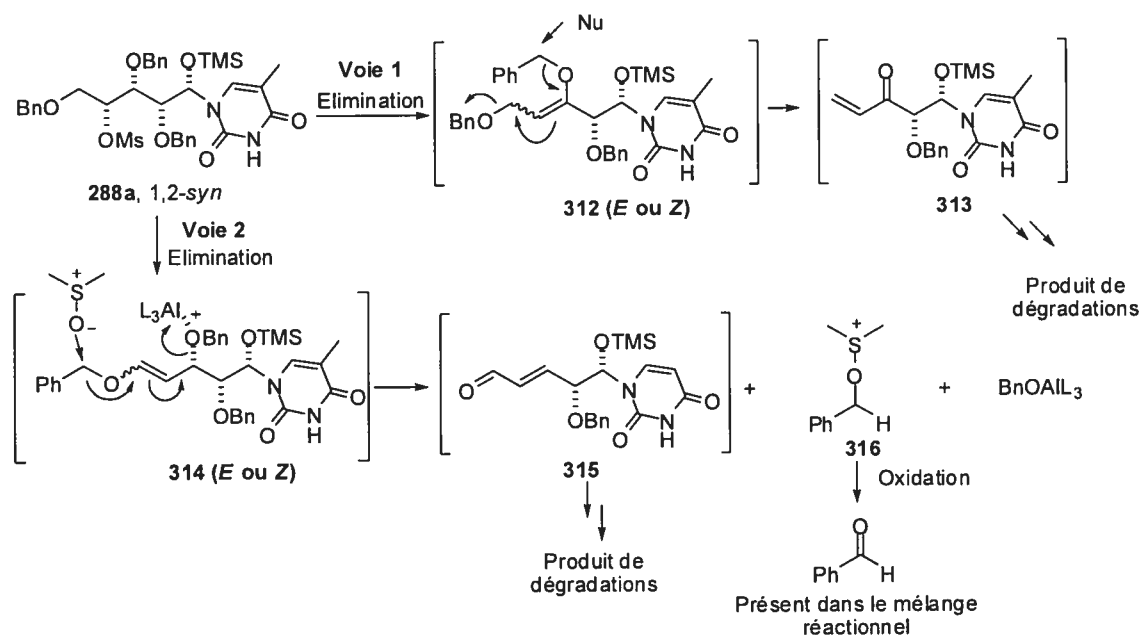
Entrée	Additif	Solvant	T (°C)	% Conversion ^a et (rendement isolé)
1	$\text{Al}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ (3.0 éq.)	Toluène ou benzène	Reflux (2 h)	P.D.
2	$\text{Al}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ (3.0 éq.)	Toluène et silice	Reflux (2 h)	P.D.
3	$\text{Al}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ (3.0 éq.)	<i>Tert</i> -butanol	Reflux (2 h)	P.D.
4	$\text{Al}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ (3.0 éq.)	DMSO	140°C (3 h)	100% (52%)
5	-	DMSO	140°C (3 h)	Aldéhyde 287 + traces de (L)- 71b

^a Par rapport au produit de départ non-réagi.

Une réaction de contrôle sans tris-*tert*-butoxyde d'aluminium, effectuée en parallèle, confirme les résultats précédemment rapportés (Tableau 46, entrée 9) et démontre l'impact important de l'additif pour promouvoir la cyclisation dans le DMSO (Tableau 48, entrée 5)

En dépit d'un taux de conversion complet et d'un mélange brut exempt de produits secondaires, le rendement isolé reste curieusement relativement faible. Nous avons donc suspecté la formation de produits secondaires volatiles ou solubles dans la phase aqueuse. Pour vérifier cette hypothèse, la réaction de cyclisation a été effectuée dans le DMSO- d_6 pour permettre l'étude par RMN 1H du mélange réactionnel sans traitement aqueux et sans évaporation sous vide. Ces analyses démontrent la présence de benzaldéhyde (environ 40% par rapport au pic du produit désiré) et de quelques produits inconnus comportant un centre acétal. Lorsque le mélange réactionnel (dans le DMSO- d_6) subit un traitement aqueux et une évaporation sous vide, la RMN 1H du mélange résultant est exempt de ces produits secondaires. La Figure 49 présente différentes voies possibles pour la dégradation du produit de départ.

Figure 49. Dégradation du composé de **288a** en présence de $Al(O-t-Bu)_3$ dans le DMSO à $140^\circ C$

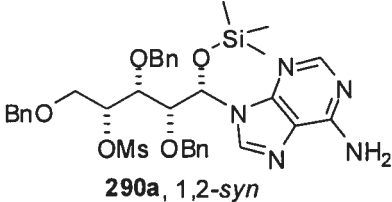
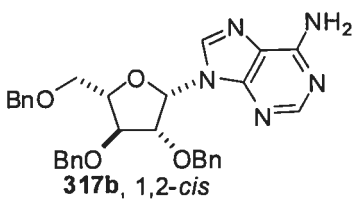
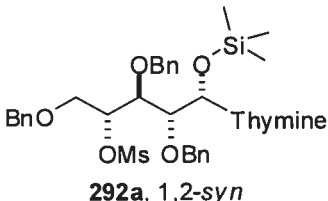
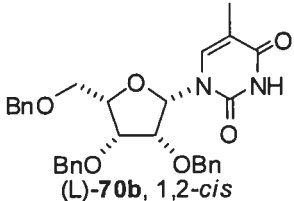


À défaut de cycliser, le composé **288a** risque dans un premier temps, de subir une élimination pour former les éthers d'énols **312** (*E* et *Z*) et **314** (*E* et *Z*), qui suivant une attaque nucléophile en position benzylique et des éliminations β -alkoxy de Hoffman,

conduiraient à d'autres intermédiaires tels que **313** et **315**. La formation de benzaldéhyde proviendrait de l'oxydation de **316** (de type Kornblum modifié),¹⁴⁷ formé par une attaque nucléophile du DMSO sur la position benzylique.

Nous avons aussi testé la cyclisation des *N*,*OTMS*-acétals **290a** et **292a** en présence de *tert*-butoxyde d'aluminium dans le DMSO. Les analogues de nucléosides **317b**¹⁴⁸ (1,2-*cis*) et (L)-**70b** ont pu être générés en conservant l'intégrité de la stéréochimie du centre en C1' (Tableau 49, entrée 3 et 4).

Tableau 49. Cyclisation de **290a** et **292a** en présence Al(*O-t*-Bu)₃ dans le DMSO

Entrée	Additif (équivalent)	T (°C)	% conversion ^a et (rendement isolé)
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>290a, 1,2-<i>syn</i></p> </div> <div style="margin: 0 10px; text-align: center;"> <p>additif DMSO</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>317b, 1,2-<i>cis</i></p> </div> </div>			
1	-	140°C (3 h)	traces de produit 317b
2	Al(<i>O-t</i> -Bu) ₃	140°C (3 h)	100 (40%)
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>292a, 1,2-<i>syn</i></p> </div> <div style="margin: 0 10px; text-align: center;"> <p>additif DMSO</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(L)-70b, 1,2-<i>cis</i></p> </div> </div>			
3	-	140°C (3 h)	traces de produit (L)- 70b
4	Al(<i>O-t</i> -Bu) ₃	140°C (3 h)	100 (25%)

^a Par rapport au produit de départ non-réagi.

Le rendement modeste de 25% obtenu pour la cyclisation de **292a** découle probablement des nombreuses interactions gauches dans ce produit, où tous les substituants alkoxy pointent du même côté du plan du cycle tetrahydrofurane. À défaut de cycliser, ce

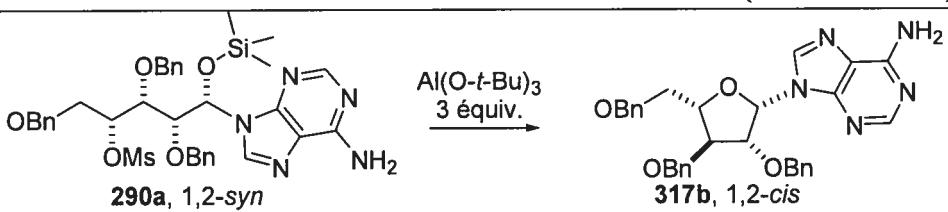
¹⁴⁷ Fernindez, B.; Martinez-Pérez, J.A.; Granja, J.R.; Castedo, L.; Mourifio, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3173-3178.

¹⁴⁸ Énantionère d'un nucléoside disponible commercialement (CAS 3257-73-6, Aldrich).

dernier se décompose probablement par des voies analogues à celles présentées à la Figure 49.

Le Tableau 50 présente d'autres tentatives de cyclisation de **290a** dans le toluène, le *tert*-butanol, le xylène et la pinacolone à reflux (entrées 1-5). On constate que la cyclisation ne semble pas favorisée dans ces solvants. Par contre, il est très intéressant de constater que lorsque l'on répète ces tentatives en ajoutant 10 équivalents de DMSO, on génère le produit désiré (Tableau 50, entrées 6-8). La pinacolone, en plus de permettre l'obtention de meilleurs rendements, s'avère être un cosolvant plus pratique dans lequel le DMSO est miscible.

Tableau 50. Cyclisation de **290a** en présence $\text{Al}(\text{OtBu})_3$ dans différents solvants

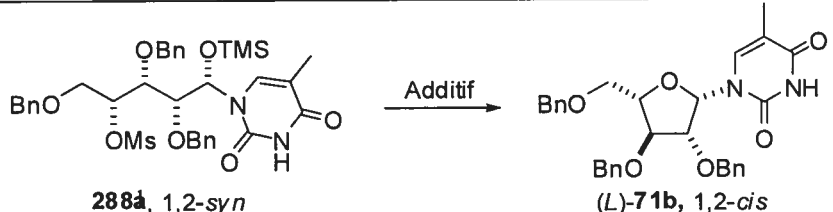
Entrée	Solvant	T (°C)	% conversion ^a et (rendement isolé)
 <p>290a, 1,2-<i>syn</i> $\xrightarrow{\text{Al}(\text{O}-t\text{-Bu})_3, 3 \text{ équiv.}}$ 317b, 1,2-<i>cis</i></p>			
1	toluène	Reflux (4 h)	P.D.
2	toluène + silice	Reflux (4 h)	P.D.
3	<i>tert</i> -butanol	Reflux (4 h)	P.D.
4	xylène	Reflux (4 h)	P.D.
5	pinacolone	Reflux (4 h)	P.D.
6	toluène et 10 équiv. de DMSO	Reflux (2 h)	90 (45%)
7	xylène et 10 équiv. de DMSO	Reflux (2 h)	80 (35%)
8	pinacolone et 10 équiv. de DMSO	Reflux (2 h)	100 (51%)

^a Par rapport au produit de départ non-réagi.

5.6.1 Optimisation de la cyclisation de **288a** par chauffage micro-onde

Afin de pouvoir optimiser avec plus de précision les conditions de cyclisation, nous avons effectué un certain nombre d'essais avec le *N*,*OTMS*-acétal **288a** dans un appareil à micro-ondes (Tableau 51).¹⁴⁹

Tableau 51. Cyclisation de **288a** vers (*L*)-**71b** (1,2-*cis*) en présence $\text{Al}(\text{O-}i\text{-Bu})_3$ par chauffage au micro-ondes

Entrée	Additif	Solvant	T (°C)	% Conversion et (% rendement isolé)
 <p style="text-align: center;">288a, 1,2-<i>syn</i> (L)-71b, 1,2-<i>cis</i></p>				
1	$\text{Al}(\text{O-}i\text{-Bu})_3$ (3.0 éq.)	DMSO	140°C, 30 min.	35
2	$\text{Al}(\text{O-}i\text{-Bu})_3$ (3.0 éq.)	DMSO	180°C, 10 min.	décomposition
3	$\text{Al}(\text{O-}i\text{-Bu})_3$ (1.0 éq.)	DMSO	180°C, 10 min.	100 (54)
4	$\text{Al}(\text{O-}i\text{-Bu})_3$ (0.5 éq.)	DMSO	180°C, 10 min.	100 (79)
5	$\text{Al}(\text{O-}i\text{-Bu})_3$ (0.3 éq.)	DMSO	180°C, 10 min.	100 (53)
6	-	DMSO	180°C, 10 min.	25 + décomposition
7	$\text{Al}(\text{O-}i\text{-Bu})_3$ (3.0 éq.)	MeCN	140°C, 30 min.	10
8	$\text{Al}(\text{O-}i\text{-Bu})_3$ (3.0 éq.)	Pinacolone + DMSO (20 équiv.)	140°C, 30 min.	15
9	$\text{Al}(\text{O-}i\text{-Bu})_3$ (3.0 éq.)	Pinacolone + DMSO (20 équiv.)	180°C, 30 min.	30

¹⁴⁹ Nous tenons d'ailleurs à remercier la compagnie Biotage pour nous avoir prêté pendant quelques jours l'appareil à micro-ondes utilisé pour ces expériences.

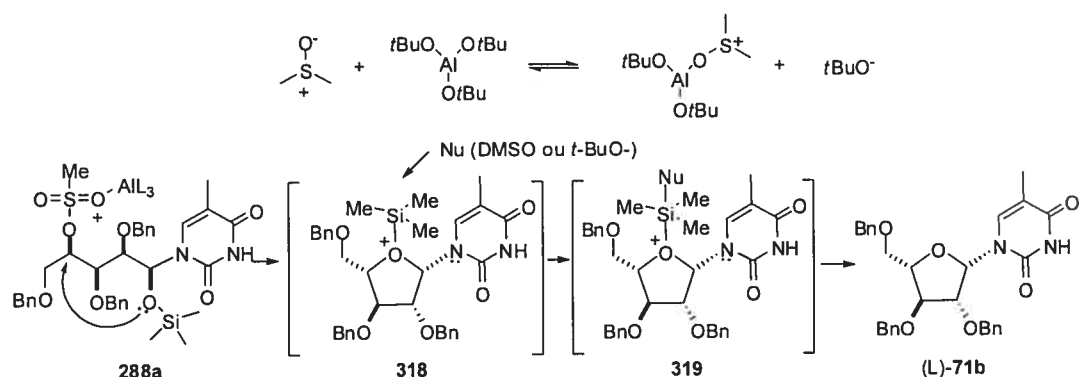
Dans les conditions optimales développées avec un chauffage conventionnel (entrée 4, Tableau 48), un taux de conversion de 35% est obtenu dans le micro-onde après 30 minutes (entrée 1, Tableau 51). À plus haute température, on observe beaucoup de dégradation avec 3.0 équivalents de $\text{Al}(\text{O}-i\text{-Bu})_3$ (entrée 2, Tableau 51). Par contre, lorsque l'on diminue la charge d'activateur à 1.0 équivalent, un rendement isolé de 54% est obtenu après 10 minutes à 180°C (entrée 3, Tableau 51). Avec 0.5 équivalent de $\text{Al}(\text{O}-i\text{-Bu})_3$, on obtient un rendement isolé fort intéressant de 79% (entrée 4, Tableau 51). Cette charge d'activateur semble optimale, puisqu'avec 0.3 équivalent de $\text{Al}(\text{O}-i\text{-Bu})_3$, le rendement diminue et on observe des produits secondaires dans le brut réactionnel (entrée 5, Tableau 51). En l'absence d'activateur, le produit désiré est formé en quantité plus importante que par le chauffage conventionnel, mais avec un taux de conversion beaucoup moins intéressant qu'en présence de $\text{Al}(\text{O}-i\text{-Bu})_3$ (entrée 6 versus 4, Tableau 51). D'autres essais dans l'acétonitrile et la pinacolone additionnée de DMSO, ont conduit à des taux de conversion plutôt faibles (entrées 7-9, Tableau 51).

En résumé, les résultats de cyclisation par chauffage micro-ondes démontrent qu'un rendement synthétiquement très intéressant pour la réaction de cyclisation de *N*,*OTMS*-acétals peut être obtenu en diminuant la charge de $\text{Al}(\text{O}-i\text{-Bu})_3$ et en portant le mélange réactionnel à haute température pendant un temps de réaction réduit.

5.6.2 Hypothèses mécanistiques pour la cyclisation C1'→C4' en présence de Al(O-*t*-Bu)₃ et de DMSO

Les résultats de cyclisation de différents *N,OTMS*-acétals, présentés à la section précédente, nous amènent à nous questionner sur les rôles respectifs du DMSO et du Al(O-*t*-Bu)₃. Une première hypothèse mécanistique est présentée à la Figure 50. Le Al(O-*t*-Bu)₃, un acide de Lewis employé dans des réactions de Merrwein-Pondorf,¹⁵⁰ faciliterait la cyclisation vers **318** en affaiblissant le lien C-OMs par une complexation des oxygènes des liens S=O du mésylate. L'addition sur le silicium de DMSO ou d'un *t*-BuO⁻, déplacé de la sphère de coordination de l'aluminium par une molécule de DMSO, formerait l'espèce pentavalente **319**,¹⁵¹ qui, une fois décomplexé, conduirait au nucléoside (L)-**71b**. Un mécanisme similaire a récemment été proposé pour la formation de THF par l'activation de tosylates chélatés par le Fe(III).¹⁵²

Figure 50. Activation du mésylate en C4 de **288a** par Al(O-*t*-Bu)₃



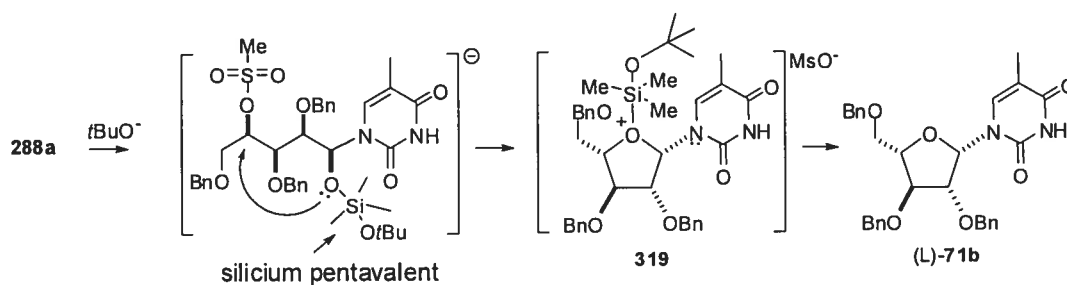
Dans l'éventualité qu'un équilibre entre le DMSO et Al(O-*t*-Bu)₃ favorise la libération d'anions *t*BuO⁻ dans le mélange réactionnel, on pourrait également proposer qu'une espèce pentavalente (Figure 51) se forme avant le déplacement du mésylate.¹⁵¹

¹⁵⁰ Exemples récents: a) Yin, J.; Huffman, M.A.; Conrad, K.M.; Armstrong, J.D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 840-843. b) Ooi, T.; Miura, Y.; Itagaki, H.; Ichikawa, K.; Maruoka, T. *Synthesis* **2002**, 279-291

¹⁵¹ Chuit, C.; Corriu, R.J.P.; Reye, C.; Young, C.J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371-1448.

¹⁵² Prasad, K.R.; Gholap, S. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3643. (voir note 13 de l'article)

Figure 51. Déplacement du mésylate par une espèce pentavalente



Ces espèces augmentent la densité électronique sur l'oxygène qui devient par le fait même plus nucléophile.^{151,153} Une combinaison de ces deux mécanismes, où une espèce pentavalente viendrait déplacer intramoléculairement un mésylate activé par un complexe Al(III), serait également envisageable.

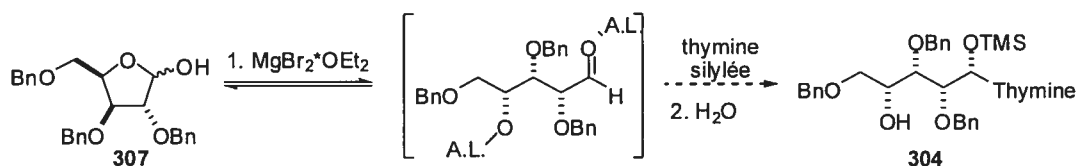
¹⁵³ Espèce pentavalente du silicium avec le *tert*-butoxyde : Effenberger, F.; Spiegler, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 285. et idem. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 3900.

5.7 Méthodes alternatives pour générer des *N,OTMS*-acétals

Avant de conclure ce chapitre, nous aimerions présenter d'autres tentatives effectuées pour générer de façon plus directe des intermédiaires *N,OTMS*-acétals sans passer par des étapes de protection-déprotection (section 5.5). Malgré que ces dernières se soient avérées infructueuses, elles nous ont permis de découvrir une nouvelle méthode de *N*-glycosylation que nous présenterons dans le prochain chapitre.

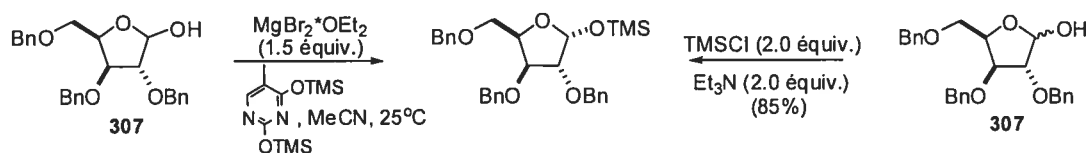
Ainsi, dans la perspective annoncée, nous avons envisagé de faire des substitutions directement sur des lactols tels que **307**, en équilibre avec leur forme aldéhyde ouverte, en espérant former des *N,OTMS*-acétals tels que **304** (Schéma 74).

Schéma 74. Formation de *N,OTMS*-acétals par l'ouverture de lactols



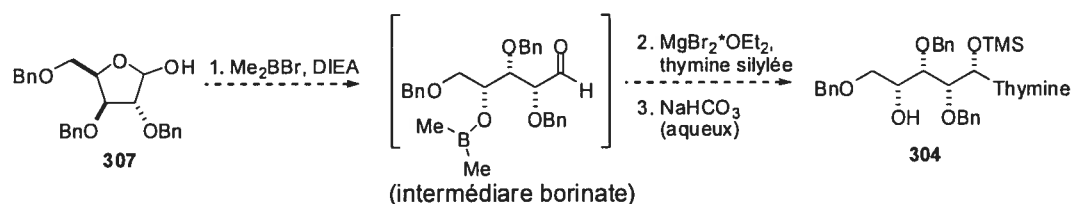
Malheureusement, en traitant **307** avec du $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et la thymine silylée, le produit n'est pas généré et on observe plutôt la formation du 1'-triméthylsilyloxyxylofuranoside. Ce dernier peut également être synthétisé en présence de TMSCl et de Et_3N (Schéma 75).

Schéma 75. Formation d'un triméthylsilyl furanoside



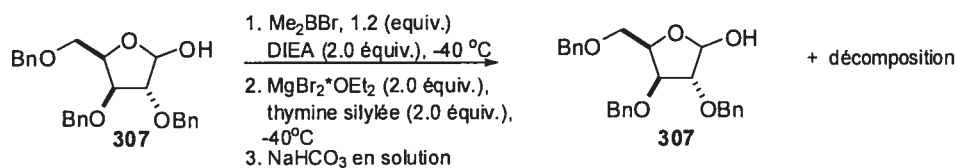
Pour tenter de forcer la forme ouverte du lactol **307** (Schéma 76), nous avons ensuite considéré un traitement avec Me_2BBr pour former un borinate en C4.¹⁵⁴ Cet intermédiaire, généré *in situ*, serait ensuite activé par $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ et réagi avec la thymine silylée. Le parachèvement aqueux de la réaction cliverait le borinate et nous donnerait un accès direct au précurseur de la cyclisation $\text{C1}'\rightarrow\text{C4}'$ (Schéma 76).

Schéma 76. Ouverture précédant l'addition de la thymine silylée



En traitant le lactol **307** avec Me_2BBr en présence de DIEA à basse température et ensuite avec $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ et de la thymine silylée, aucun produit n'est obtenu après le traitement aqueux à basse température (Schéma 77).

Schéma 77. Tentative d'ouverture dans CH_2Cl_2 précédant l'addition de la base silylée

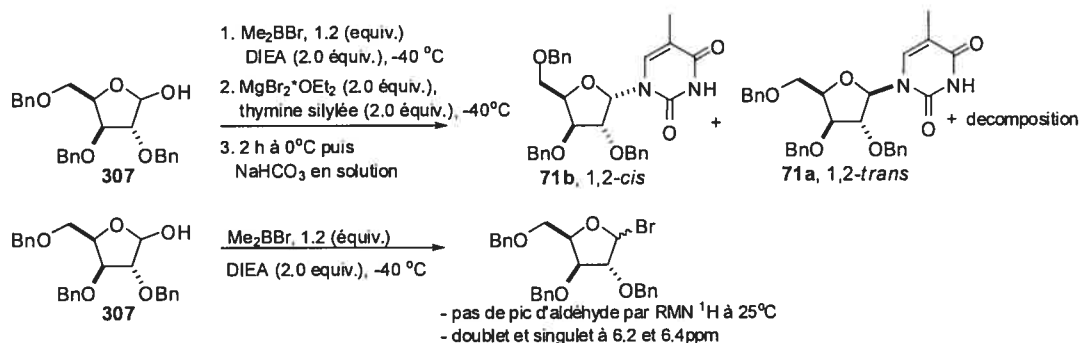


Par contre, lorsque le mélange réactionnel contenant **307** est amené deux heures à 0°C avant le parachèvement aqueux de la réaction, les nucléosides (L)-**71** sont observés en RMN ^1H dans un rapport **71b** (1,2-*cis*) : **71a** (1,2-*trans*) de 16 : 1 (Schéma 78). La RMN ^1H d'une solution de lactol additionnée de Me_2BBr dans CD_2Cl_2 , semble indiquer la présence de bromures anomériques qui ont des pics caractéristiques de bromoacétals entre 6.2 ppm et 6.4 ppm.¹⁵⁴ La formation du nucléoside **71** s'expliquerait donc par un

¹⁵⁴ a) Guindon, Y.; Anderson, P.C. *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 2485-2488. b) Glaudemans, C.P.J.; Fletcher, H.G. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3598.

déplacement d'un halogénure en position anomérique, mais la diastéréosélectivité étonnamment élevée reste inexpliquée.

Schéma 78. Tentative d'ouverture précédant l'addition de la base silylée (suite)



Dans le prochain chapitre, nous décrirons une analyse plus exhaustive de ce système afin d'élucider l'origine de la sélectivité de cette substitution. De plus, nous présenterons une étude pour étendre ce protocole à la synthèse d'analogues de nucléosides 1,2-*cis* dérivés du xylose, du ribose et du lyxose en série D.

5.8 Conclusion

Nous avons démontré qu'il est possible de générer diastérosélectivement des intermédiaires assez inusités de type *N,OTMS*-acétals, comportant des bases pyrimidines et purines, par une attaque nucléophile de bases silylées sur des polyalkoxy aldéhydes 2,3-*syn* et 2,3-*anti* activés à l'aide d'acides de Lewis.

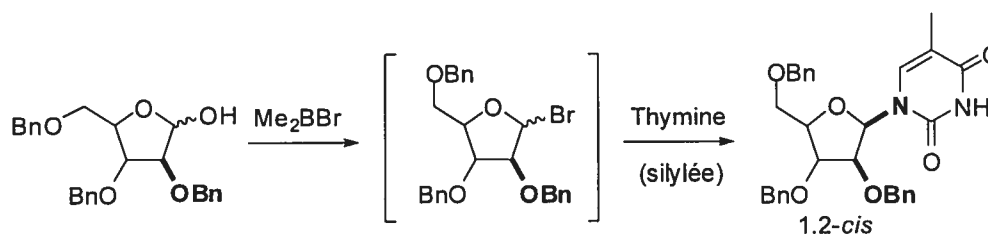
Ces différents intermédiaires cyclisent sélectivement par le déplacement de type S_N2 intramoléculaire d'un mésylate en position C4' par un groupement silyloxy en position acétal (C1'). Les nucléosides obtenus par ce mode de cyclisation, en plus d'être formés en série L à partir de sucres naturels, possèdent une géométrie 1,2-*cis* difficilement accessible par les autres méthodologies. Il serait intéressant de mieux comprendre le rôle de l'agent $Al(O-*t*-Bu)_3$ pour éventuellement améliorer l'activation de la cyclisation et ainsi augmenter le rendement de ce processus.

Chapitre 6.

Synthèse de nucléosides 1,2-*cis* par une glycosylation induite par Me_2BBr

Dans ce chapitre, nous présenterons une stratégie de synthèse qui donne accès avec des sélectivités très élevées aux nucléosides 1,2-*cis* dans les séries *ribo*, *lyxo*, *xylo* et *arabino* à partir de lactols (Schéma 79). Les analogues de nucléosides peuvent être générés avec une configuration D à partir de sucres naturels; cette stratégie est donc complémentaire à l'approche acyclique qui donne accès aux nucléosides 1,2-*cis* de configuration L par une cyclisation intramoléculaire de *N*,*OTMS*-acétals (Chapitre 5).

Schéma 79. *N*-glycosylation de lactol par une activation avec Me_2BBr



D'après notre analyse, le bromure de diméthylbore convertirait efficacement à basse température les lactols de départ en mélanges de bromures anomériques α et β (Schéma 79). Ces derniers subiraient ensuite un déplacement nucléophile par la base azotée. Malgré que l'étape de substitution de ce processus ait été rapportée mainte fois dans la littérature, nous croyons que notre étude souligne le caractère stéréospécifique de cette réaction dans certaines conditions et amène une interprétation nouvelle de l'origine de la sélectivité observée. Le facteur dominant, sinon exclusif, pour l'induction de sélectivités 1,2-*cis* élevées, serait un effet stéréoélectronique engendré par le groupement alkoxy en C2'.

Avant de présenter les résultats de *N*-glycosylation sur lesquels nous avons appuyé notre interprétation mécanistique de la réaction, nous allons faire une revue des travaux rapportés sur la substitution d'halogénures anomériques de sucres. Nous décrirons d'abord les études de Lemieux, Fletcher et Glaudemans sur l'anomérisation et la *O*-

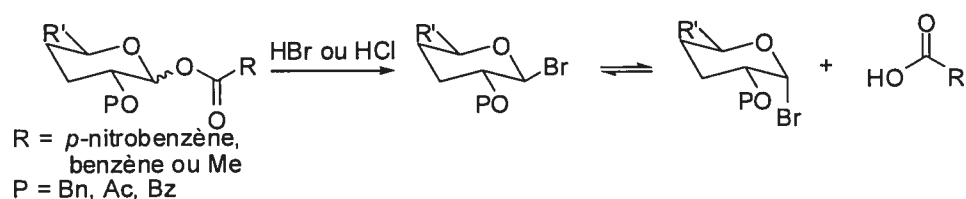
glycosylation faisant intervenir des halopyranosides. Par la suite, nous allons commenter différents travaux de *N*-glycosylation de furanosides qui ont amené des propositions mécanistiques impliquant des déplacements S_N2 de bromures formés diastéréosélectivement. Nous terminerons cette revue de littérature avec des exemples de déplacements nucléophiliques d'halofuranosides dont l'issue stéréochimique suggère un mécanisme impliquant un processus d'anomérisation de bromures *N*-glycosylés avec des vitesses de substitution S_N2 différentes.

6.1 Antécédents pour la formation de glycosides par le déplacement d'un halogénure anomérique

6.1.1 Synthèse d'halopyranosides et mécanisme d'anomérisation

Les halogénures de sucres ont été parmi les premiers donneurs de glycosyles employés pour la formation stéréocontrôlée de nucléosides 1,2-*cis* et 1,2-*trans*.¹⁵⁵ La synthèse d'halogénures furanosyles et pyranosyles peut être accomplie en traitant un sucre, comportant un groupement ester en position anomérique, avec HBr ou HCl gazeux, préférablement dans un solvant où l'acide carboxylique généré précipite pour faciliter la purification par filtration du produit (Schéma 80).¹⁵⁶

Schéma 80. Synthèse d'halogénures pyranosyles par la méthode de Fletcher¹⁵⁶



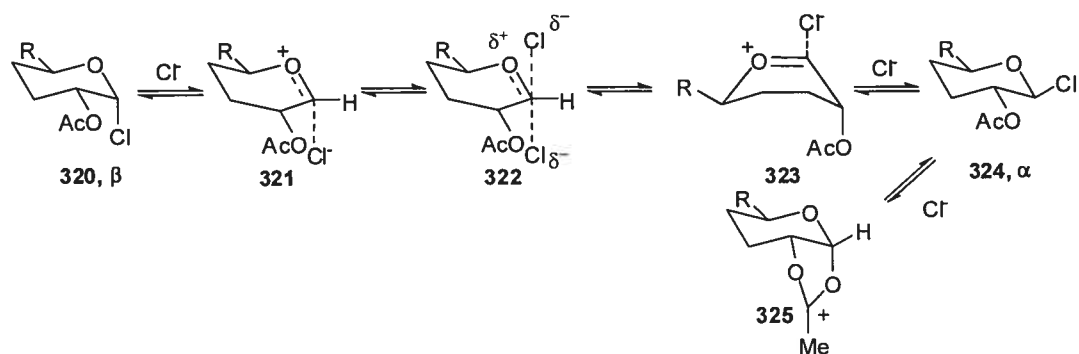
Cette réaction sous contrôle cinétique génère majoritairement l'halogénure β , mais un équilibre thermodynamique s'installe spontanément et augmente la proportion

¹⁵⁵ Winstein, S.; Buckles, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2780. b) Winstein, S.; Hess, H.O.; Buckles, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2796.

¹⁵⁶ Ishikawa, T.; Fletcher, H.G. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 563.

d'anomère α , stabilisé par l'effet anomérique endocyclique.¹⁵⁷ Cet équilibre s'établit plus promptement dans des solvants polaires et en présence de sources externes d'halogénures, telles que les sels d'ammonium (R_4NBr ou R_4NCl).^{156,158} Lemieux¹⁵⁸ fut le premier à offrir une étude fondamentale de l'anomérisation d' α -haloéthers, en proposant un mécanisme impliquant un déplacement S_N2 de l'halogénure anomérique (320 et 324), où la charge positive générée sur l'intermédiaire planaire glucosylcarboxonium 322 est répartie vers l'oxygène endocyclique par la délocalisation de l'une de ses paires d'électrons (Figure 52). L'intermédiaire 322 serait précédé de la formation de paires d'ions possédant des structures définies et différentes, 323 pour l'anomère β et 321 pour l'anomère α . Ces derniers auraient donc des énergies relatives non équivalentes et ne s'interconvertiraient pas par une simple migration de l'halogénure sur les rebords de l'oxocarboxonium.¹⁵⁹ La dissociation très rapide de 324, non accompagnée d'une anomérisation, s'explique par la participation du groupement acétate en C2 pour former l'ion acétoxonium 325.¹⁵⁸

Figure 52. Mécanisme de l'anomérisation de chlorures glycopyranosyles¹⁵⁸



Lemieux a mis au point une application intéressante de ce processus d'anomérisation pour générer des disaccharides α (328). Les halogénures de sucre anomériques protégés par des groupements benzyles (326), des groupements inaptes à former des

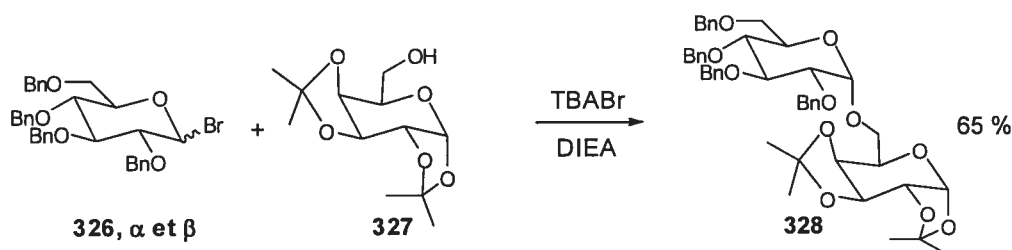
¹⁵⁷ a) Lemieux, R.U. dans "Molecular Rearrangements". Vol. 11, P. de Mayo, Ed., Interscience, New York, N.Y., 1964, p 709. b) Deslongchamps, P.; Moreau, C.; Frehel, D.; Atlani, P. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3402.

¹⁵⁸ Lemieux, R.U.; Hayami, J. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2162.

¹⁵⁹ Lemieux, R.U.; Hendriks, K.B.; Stick, R.V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056.

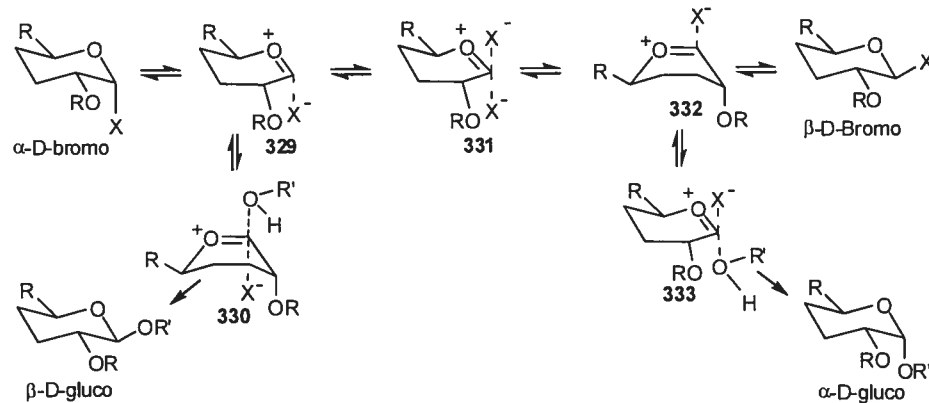
intermédiaires du type de **325** (Figure 52), sont réagis en présence de TBABr, d'une base (DIEA) et d'un sucre (**327**) ayant un alcool libre (Schéma 81).¹⁵⁹

Schéma 81. Réaction de glycosylation catalysée par des ions d'halogénures¹⁵⁹



La Figure 53 résume l'hypothèse mécanistique de Lemieux pour ce processus impliquant une anomérisation thermodynamique induite par le TBABr. Cette anomérisation favoriserait le bromure α grâce à l'effet anomérique; le corollaire de cet effet est que le bromure β est plus haut en énergie et donc plus près des intermédiaires **332** et **333** que ne l'est l'anomère α des intermédiaires **329** et **330**.¹⁵⁹

Figure 53. Intermédiaires importants dans la réaction de glycosylation par anomérisation *in situ*¹⁵⁹

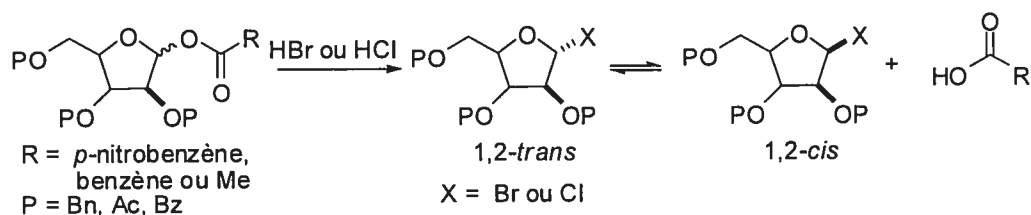


Par conséquent, la substitution S_N2 de l'halogénure β serait plus rapide que la substitution S_N2 de l'halogénure α .¹⁵⁹ Ce processus de type Curtin-Hammett induirait le contrôle de l'issue stéréochimique de la glycosylation lorsque les conditions réactionnelles permettent un équilibre entre **329** et **332** par **331**.¹⁵⁹

6.1.2 Synthèse d'halofuranosides et mécanisme d'anomérisation

L'halogénéation de Fletcher peut également être appliquée à des furanosides comportant un groupement ester en position anomérique pour former, par un contrôle cinétique, majoritairement des halogénures 1,2-*trans* qui s'anomérisent spontanément vers les halogénures 1,2-*cis* (Schéma 82).¹⁶⁰ Cet équilibre demeure en faveur des halogénures 1,2-*trans* et s'établit, comme pour les halogénures de pyranosides, plus rapidement dans des solvants polaires et en présence de sources externes d'halogénures, telles que les sels d'ammonium (R_4NBr ou R_4NCl).¹⁵⁶

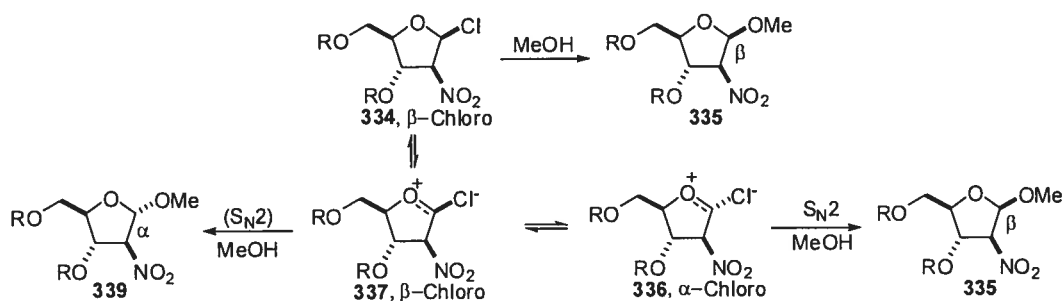
Schéma 82. Synthèse d'halofuranosides par la méthode de Fletcher¹⁵⁶



Fletcher¹⁶⁰ a remarqué par des études polarimétriques que la solvolysse dans le méthanol d'halofuranosides protégés avec un groupement non participatif en C2 conduit majoritairement aux produits **335** 1,2-*cis*, et ce même avec des halofuranosides α (Figure 54). Ces observations l'ont amené à proposer une anomérisation rapide de l'halofuranoside β vers son anomère α par les paires d'ions **336** et **337**. Le déplacement S_N2 par le méthanol de ces paires d'ions conduirait respectivement aux produits **335** et **339**. Une compression électrostatique entre le chlorure et le groupement 2'-nitro déstabiliserait **337** et expliquerait que l'équilibre s'établisse en faveur de **336**.¹⁶⁰

¹⁶⁰ Glaudemans, C.P.J. ; Fletcher, H.G. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3598.

Figure 54. Solvolysé d'halofuranosides¹⁶⁰



Notons que les chlorures furanosyles-1,2-*trans* comportant un groupement C2 ester ou éther, sont employés plus couramment, car ils peuvent être synthétisés plus sélectivement que leurs analogues bromés.¹⁶¹ De plus, les bromures sont généralement relativement instables et sous forme amorphe, alors que les chlorures s'avèrent plus stables et sous forme cristalline, ce qui permet des purifications par recristallisation.¹⁶¹

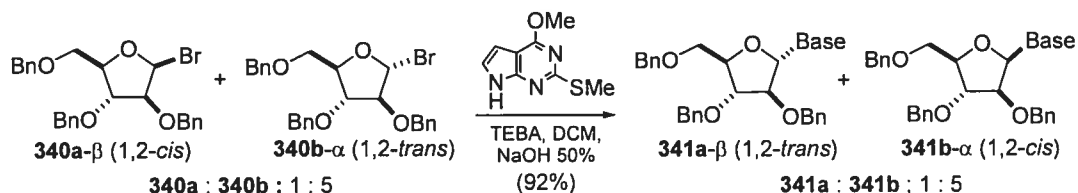
6.1.3 Réactions de *N*-glycosylation en présence d'un groupement non participatif en C2' – Déplacement S_N2 en position anomérique

En l'absence d'un groupement apte à faire la participation anomérique en C2' et dans des conditions minimisant l'anomérisation, les nucléosides α peuvent être générés par le déplacement S_N2 d'halofuranosides β, alors qu'un déplacement S_N2 d'halofuranosides α conduit à des nucléosides β. Par exemple, en présence de chlorure de triéthylbenzylammonium et d'hydroxyde de sodium dans un système biphasique, les nucléosides **341a** et **341b** sont obtenus dans un rapport diastéréomérique de 1:5 (1,2-*cis* : 1,2-*trans*) à partir d'un mélange d'halogénoses **340a** et **340b** dans un rapport de 1:5 (1,2-*trans*: 1,2-*cis*) (Schéma 83).¹⁶²

¹⁶¹ Glaudemans, C.P.J. ; Fletcher, H.G. *J. Org. Chem.* **1963**, *18*, 3004.

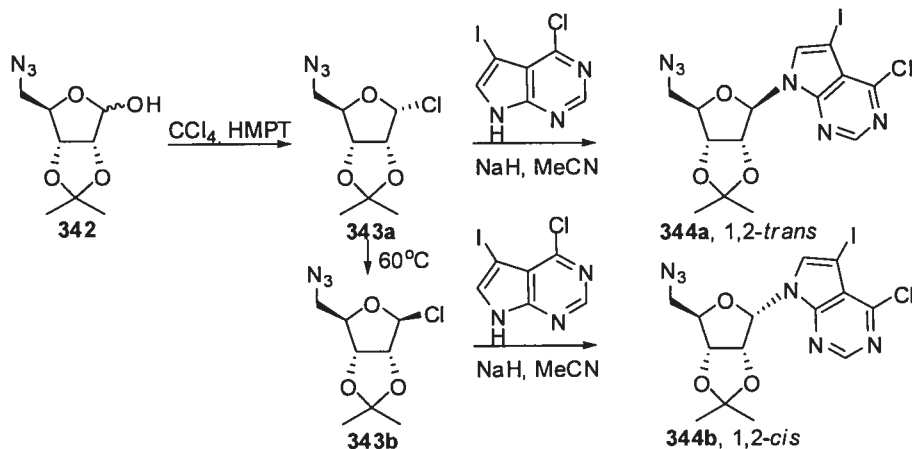
¹⁶² Seela, F.; Winkeler, H.-D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 226-230.

Schéma 83. Synthèse de nucléosides 1,2-*cis* via une *N*-glycosylation par transfert de phase¹⁶²



Cette stratégie de synthèse par déplacement S_N2 d'halogénoses s'applique également à la synthèse de nucléosides comportant une base purine (**344a** et **344b**) par l'addition du sel de sodium d'une base de type purine au (α)-1-chlorure ribofuranosyl **343a** (1,2-*cis*) dans l'acétonitrile (Schéma 84).¹⁶³

Schéma 84. Synthèse d'analogues de 5-iodotubercidin¹⁶³

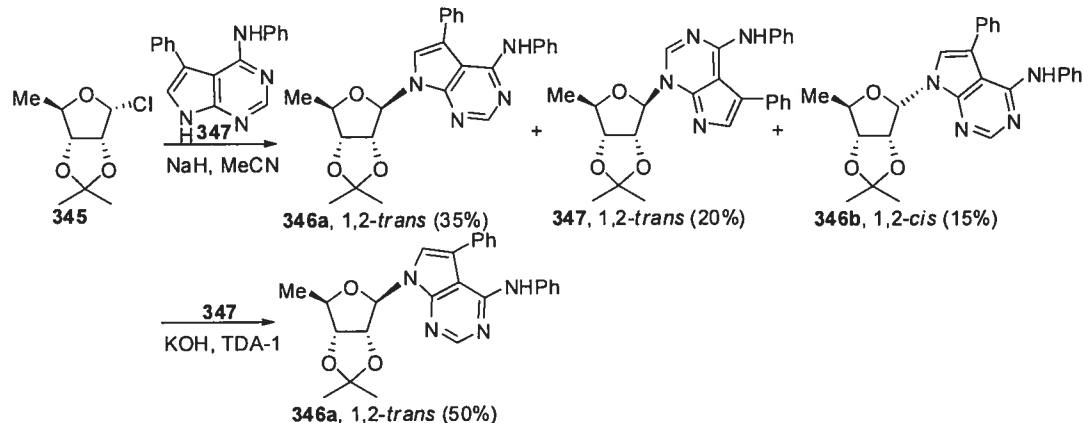


Le chlorure **343a** est relativement stable sur une période de 12 heures à la température de la pièce, mais il s'anomérise rapidement à 60°C vers le chlorure **343b** préféré thermodynamiquement. Un déplacement S_N2 de ce dernier par le sel de la purine conduit à l'analogue **344b** (1,2-*cis*).¹⁶³ Dans certains cas, le couplage de ces sels de bases purines peut être problématique. Par exemple, le couplage de **347** avec le sucre protégé **345** (Schéma 85) génère le produit désiré **346a** dans un rendement faible, attribuable à la formation concomitante du régioisomère **347** (N3-β-nucléoside) et du diastéréoisomère **346b** (1,2-*cis*, N7-α-nucléoside). Dans des conditions biphasiques, le

¹⁶³ Ugarkar, B.G.; DaRe, J.; Kopcho, J.; Browne, C.E.; Schanzer, J.; Wiesner, J.B.; Erion, M.D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2883-2893.

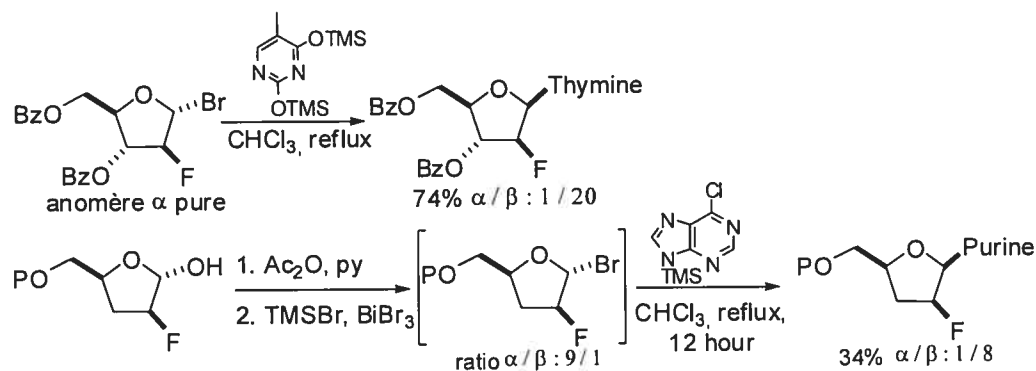
rendement de **346a** augmente significativement et la formation de produits secondaires est minimisée (Schéma 85).¹⁶⁴

Schéma 85. Synthèse d'analogues de 5-iodotubercidin - suite¹⁶⁴



On rapporte aussi des déplacements S_N2 en position anomérique d'halogénures de type 2'-fluoro-2'-déoxy furanosides 1,2-*trans* pour générer efficacement les analogues de nucléosides 1,2-*cis* correspondants (Schéma 86).¹⁶⁵

Schéma 86. Déplacement S_N2 de 1'-bromo-2'-fluorofuranosyles¹⁶⁵



La nucléophilicité et la solubilité de la base azotée se trouvent augmentées par la silylation (réaction Silyl-Hilbert-Johnson)¹⁶⁶

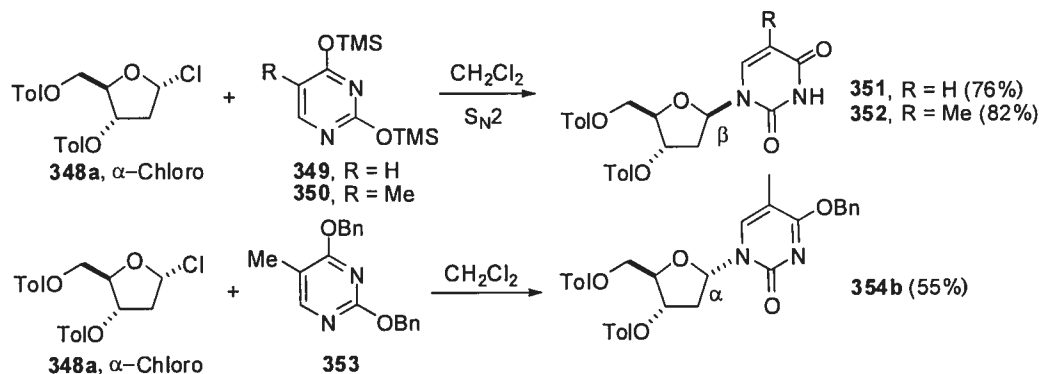
¹⁶⁴ Ugarkar, B. G.; Castellino, A.J.; DaRe, J.M.; Kopcho, J.J.; Wiesner, J.B.; Schanzer, J.M.; Erion, M.D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2894-2905.

¹⁶⁵ a) Howell, H.G.; Brodfuehrer, S.P.; Benigni, D.A.; Sapino, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 85-88. b) Choudhury, A. et collaborateurs, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 247.

6.1.4 Réaction de *N*-glycosylation en présence d'un groupement non participatif en C2' – Déplacement S_N2 d'anomères en équilibre thermodynamique

Le Schéma 87 présente des résultats de couplages intrigants entre deux types de bases différentes et un même halogénose 2-déoxy.¹⁶⁷ Alors que les analogues de nucléosides **351-β** et **352-β** sont générés avec des sélectivités concordant avec un déplacement S_N2 du 1'-α-chloro-2'-déoxy furanoside **348** par l'uracile silylée **349** ou la thymine silylée **350**, les auteurs notent la formation exclusive de l'analogue **354b-α** avec la base dibenzoyloxy-thymine **353**, réputée comme étant moins nucléophile (Schéma 87).¹⁶⁷

Schéma 87. Étude des facteurs déterminants les ratios α:β pour la synthèse de 2'-déoxynucléosides¹⁶⁷



Une évaluation par RMN ¹H (Figure 55) de la composition du mélange réactionnel conduisant au produit α révèle que l'halogénure **348a-α** s'anomérise vers **348b-β** et que la formation de nucléosides **354b-α** par un déplacement S_N2 de l'halogénure **348b-β** s'avère plus rapide que par le déplacement S_N2 de l'halogénure **348a-α** comme l'avait précédemment rapporté Bardos¹⁶⁸ dans des conditions similaires. Par conséquent, même en présence d'une faible quantité d'anomères **348b-β**, il est possible de générer

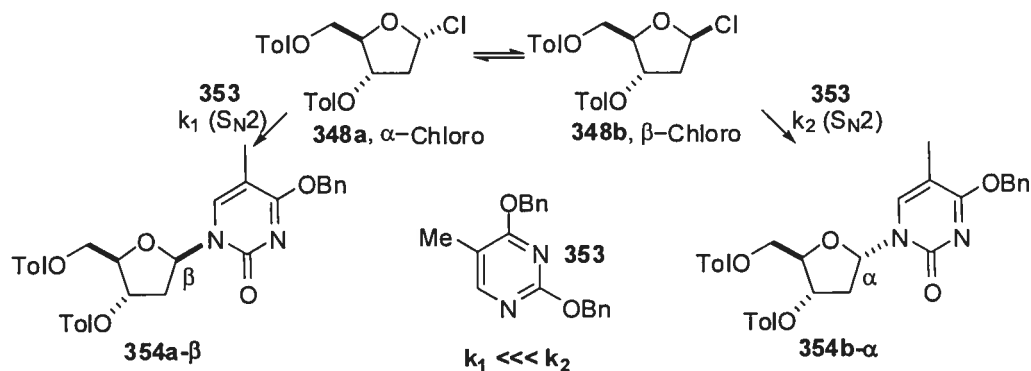
¹⁶⁶ a) Birkofer, L.; Ritter, A.; Kühltau, H.P. *Angew. Chem.* **1963**, *4*, 209. b) Birkofer, L.; Ritter, A.; Kühltau, H.P. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 934. c) Nishimura, T.; Iwai, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 357. d) Wittenburg, W. Z. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *4*, 303.

¹⁶⁷ Hubbard, A.J.; Jones, A.S. *Nucleic Acids Research* **1984**, *12*, 6827.

¹⁶⁸ Kotick, M.P.; Szantay, C.; Bardos, T. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3806.

majoritairement le nucléoside **354b- α** par un mécanisme de type Curtin-Hammet,¹⁶⁹ similaire à celui décrit par Lemieux et présenté à la section 6.1.1 pour la glycosylation d'halopyranosides (Figure 55).

Figure 55. Mécanisme pour la formation majoritaire de l'anomère **354b- α** à partir du chlorofuranoside **348a- α**



Les auteurs n'offrent cependant pas d'hypothèse mécanistique pour expliquer la différence de réactivité entre les halofuranosides α et β .¹⁷⁰ Notons que l'assistance anchimérique à distance des groupements esters en C3 a déjà été invoquée dans ce type de réaction.¹⁷¹

¹⁶⁹ Curtin, D.Y., *Rec. Chem. Prog.* **1954**, *15*, 111.

¹⁷⁰ L'effet anomère est invoqué. Voir référence¹⁶⁷

¹⁷¹ Prystas, M.; Farkas, J.; Sorn, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *80*, 3123.

6.2 Résultats de *N*-Glycosylations de furanosides activés par Me₂BBr

Le Tableau 52 présente les résultats de la *N*-glycosylation de quatre furanosides en série *xylo* (355), *lyxo* (357), *arabino* (359) et *ribo* (361) (entrées 1-4) avec la thymine persilylée. Ces différents lactols placés en solution dans le CH₂Cl₂ sont traités avec 1.5 équivalents de Me₂BBr à -40°C pendant 30 minutes avant l'addition de thymine persilylée. Le mélange réactionnel est ensuite agité à la température de la pièce jusqu'à complétion de la réaction. Le temps de réaction varie selon le furanoside étudié; en série *xylo*, *arabino* et *ribo*, deux heures suffisent, tandis qu'en série *lyxo*, le mélange réactionnel doit être agité 6 heures pour atteindre une conversion complète. Les nucléosides 1,2-*cis* **60b**, **62b**, **70b** et **71b** sont générés avec des *rd* égales ou supérieurs à 20 : 1 et des rendements très satisfaisants. Ces résultats sont excitants tant par le contrôle noté que par la simplicité de cette approche.

Tableau 52. *N*-glycosylation de furanosides induite par Me₂BBr

Entrée	Substrat	Produits	Ratios 1,2- <i>cis</i> : 1,2- <i>trans</i>	Rdt (%)
1	 355 (<i>Xylo</i>)	 60b (1,2- <i>cis</i>):60a (1,2- <i>trans</i>)	20: 1	83
2	 357 (<i>Lyxo</i>)	 70b (1,2- <i>cis</i>): 70a (1,2- <i>trans</i>)	> 20: 1	80 ^a
3	 359 (<i>Arabino</i>)	 71b (1,2- <i>cis</i>): 71a (1,2- <i>trans</i>)	> 20: 1	85
4	 361 (<i>Ribo</i>)	 62b (1,2- <i>cis</i>): 62a (1,2- <i>trans</i>)	> 20: 1	78

^a Le mélange réactionnel est agité 6 heures après l'ajout de 3 équiv. de T.

6.3 Études mécanistiques de la *N*-glycosylation de furanosides induite par le Me₂BBr

6.3.1 Étude du rôle du Me₂BBr dans la *N*-glycosylation

En examinant les spectres RMN ¹H des furanes **355**, **357**, **359** et **361** traités à -40°C dans le CDCl₃ avec 1.2 équivalents de Me₂BBr, nous avons pu constater la formation de bromures furanosyles 1,2-*cis* et 1,2-*trans* dans des *rd* variables (Tableau 53, entrées 1-4). Le proton H₁ montre un signal caractéristique entre 6.7 et 6.3 ppm, généralement sous forme de doublets pour les bromures 1,2-*cis* et sous forme de singulets plus blindés pour les bromures 1,2-*trans*.¹⁷²

Tableau 53. Rapport des bromures 1,2-*cis* et 1,2-*trans* obtenus après l'ajout de Me₂BBr aux furanosides **355**, **357**, **359** et **361**

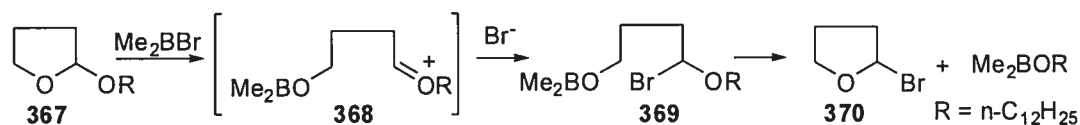
Entrée	Substrat	Produits	Ratios 1,2- <i>cis</i> : 1,2- <i>trans</i> ^a
1	 355 (Xylo)	 363a (1,2- <i>cis</i>) : 363b (1,2- <i>trans</i>)	1 : 1.1
2	 357 (Lyxo)	 364a (1,2- <i>cis</i>) : 364b (1,2- <i>trans</i>)	1.7 : 1
3	 359 (Arabino)	 365a (1,2- <i>cis</i>) : 365b (1,2- <i>trans</i>)	1 : 6
4	 361 (Ribo)	 366a (1,2- <i>cis</i>) : 366b (1,2- <i>trans</i>)	1 : 8

^a Évalués par RMN ¹H.

¹⁷² a) Acton, E.A.; Fujiwara, A.; Goodman, L; Henry, D.W. *Carbohydr. Res.* **1974**, *33*, 135. b) Hanessian, S.; Pernet, A.G. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1280. c) Hanessian, S.; Pernet, A.G. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1266. d) M. Karplus, *J. Amer. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.

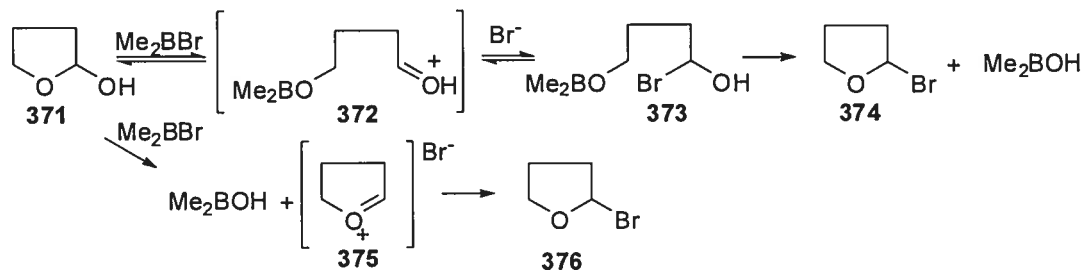
La conversion de lactols en bromoéthers par Me_2BBr n'est pas rapportée dans la littérature, mais cet acide de Lewis est reconnu pour sa grande réactivité envers les centres acétals. Par exemple, l'éther tétrahydrofuranyle **367** peut être clivé rapidement à basse température (-78°C) pour conduire au bromoéther **369** en passant par l'oxocarbénium **368**.¹⁷³ L' α -bromoéther **369** est relativement stable à basse température, mais il cyclise à la température de la pièce pour donner le bromotétrahydrofurane **370** (Schéma 88).

Schéma 88. Conversion d'un éther tétrahydrofuranyle en bromoéther avec Me_2BBr ¹⁷³



Il nous apparaît raisonnable de proposer ce chemin réactionnel pour la formation de bromures tétrahydrofuranyles à partir de lactols en passant par des intermédiaires du type **372** et **373** (Schéma 89), mais la voie réactionnelle impliquant l'intermédiaire **375** pourrait être préférable, puisque qu'elle pourrait impliquer dans un premier temps la formation irréversible d'un borinate (B-OH). L'oxonium **375** généré subirait ensuite l'attaque nucléophile du bromure pour former **376** (Schéma 88).

Schéma 89. Conversion d'un lactol en bromoéther avec le Me_2BBr



¹⁷³ Guindon, Y.; Anderson, P.C.; Yoakim, C.; Girard, Y.; Berthiaume, S.; Morton, H.E. *Pure and Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1705.

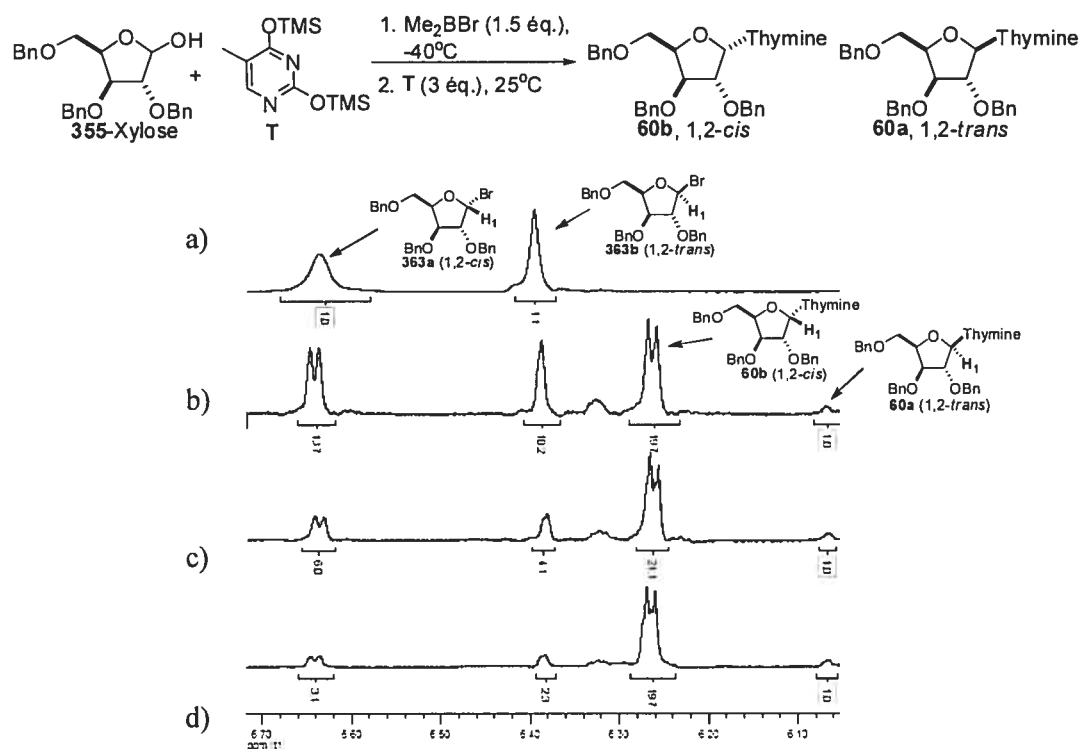
6.3.2 Suivi par RMN ^1H de la réaction entre les bromofuranosyles et la thymine persilylée en présence de Me_2BBr dans CDCl_3

Afin de tenter de mieux comprendre l'origine des diastéréosélectivités élevées lors du couplage de la base azotée sur les bromures furanosyles générés après l'addition de Me_2BBr , nous avons fait un suivi de ces réactions de *N*-glycosylation dans CDCl_3 en enregistrant des spectres RMN ^1H des mélanges réactionnels à différents intervalles de temps. L'intégration des pics du proton en C1 des bromofuranosyles et des nucléosides, entre 6.1 et 6.8 ppm, permet de quantifier la composition relative de ces adduits au cours de la réaction. Notons qu'afin de simplifier les expériences en RMN ^1H l'étude a été effectuée à 25 °C plutôt qu'à 0 °C, la température employée pour générer les résultats du Tableau 52, après l'addition du Me_2BBr à -40°C.

6.3.2.1 Étude RMN ^1H de la *N*-glycosylation du furanoside **355** (*xyl*o)

La Figure 56 présente différents spectres RMN ^1H pour le couplage du xylose protégé avec la base silylée. Après addition de Me_2BBr et 5 minutes d'agitation, on remarque la formation des bromures furanosyles α et β dans un rapport de 1.0 : 1.1 (Spectre a, Figure 56). L'addition de la base azotée conduit à la formation des nucléosides **60b** (1,2-*cis*) et **60a** (1,2-*trans*) avec un taux de conversion de 50% après 5 minutes (Spectre b, Figure 56). Les lectures prises après 10 et 15 minutes montrent une diminution graduelle des pics de bromures, dont les *rd* semblent se stabiliser à 3:2 (**363a**-1,2-*cis* : **363b**-1,2-*trans*), avec une augmentation concomitante de **60b** et **60a** dans des *rd* constants à 20:1 (**60b**-1,2-*cis* : **60a**-1,2-*trans*) (Spectres c et d, Figure 56). Malgré qu'un taux de conversion de 80% soit atteint dès les premières 15 minutes, il faut laisser la réaction agiter 2 heures pour compléter la réaction.

Figure 56. Suivi par RMN ^1H de la réaction entre **355** (*xylo*) et la thymine persilylée en présence de Me_2BBr dans CDCl_3

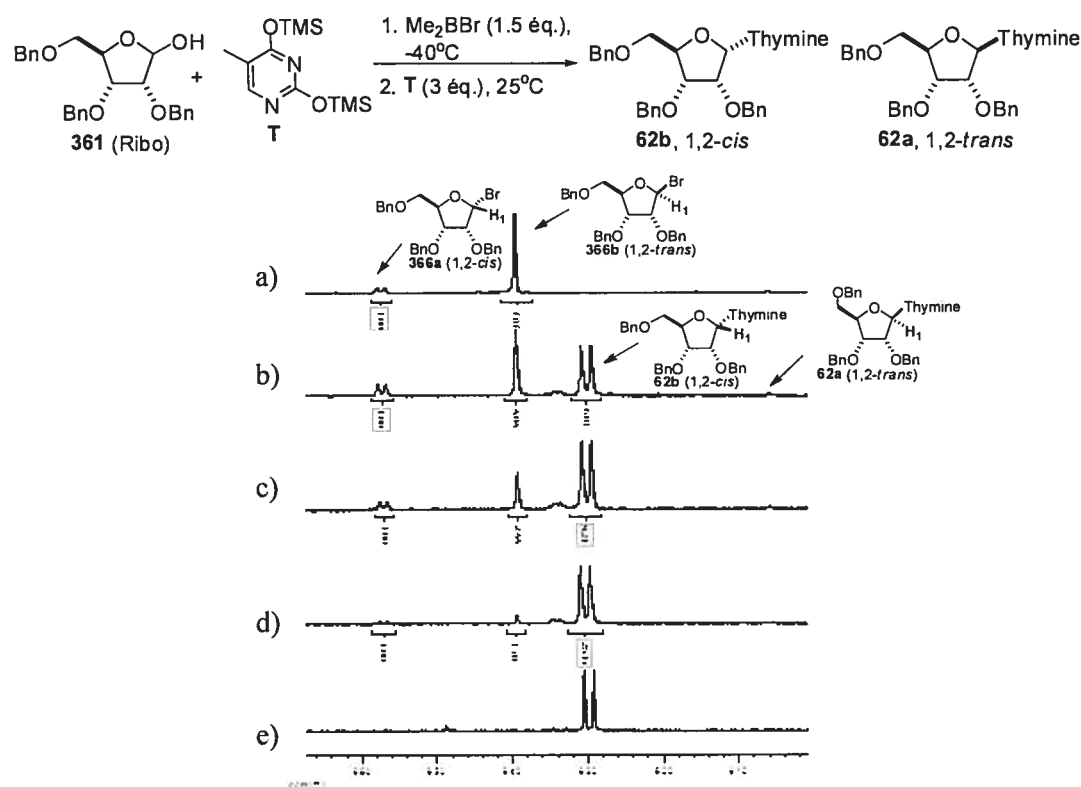


a) 5 min. après l'ajout de Me_2BBr . b) 5 min. après l'ajout de T
c) 10 min. après l'ajout de T. d) 15 min. après l'ajout de T.

6.3.2.2 Étude RMN ^1H de la *N*-glycosylation du furanoside **361** (série *ribo*)

La *N*-glycosylation du xylose protégé débute avec un *rd* de bromures **366a** et **366b** de 1 : 8 (Spectre a, Figure 57). Ces derniers s'anomérisent au cours de la réaction pour atteindre un rapport de 1 : 1.7 (**366a**-1,2-*cis* : **366b**-1,2-*trans*) pendant que le nucléoside **62b** se forme avec une trace de **62a** (Spectres b-d, Figure 57). Cette réaction atteint un taux conversion de 90% après 20 minutes, mais ici encore, 2 heures sont nécessaires pour une conversion complète des bromofuranosides en nucléoside (Spectre e, Figure 57).

Figure 57. Suivi par RMN ^1H de la réaction entre **361** (*ribo*) et la thymine persilylée en présence de Me_2BBr dans CDCl_3

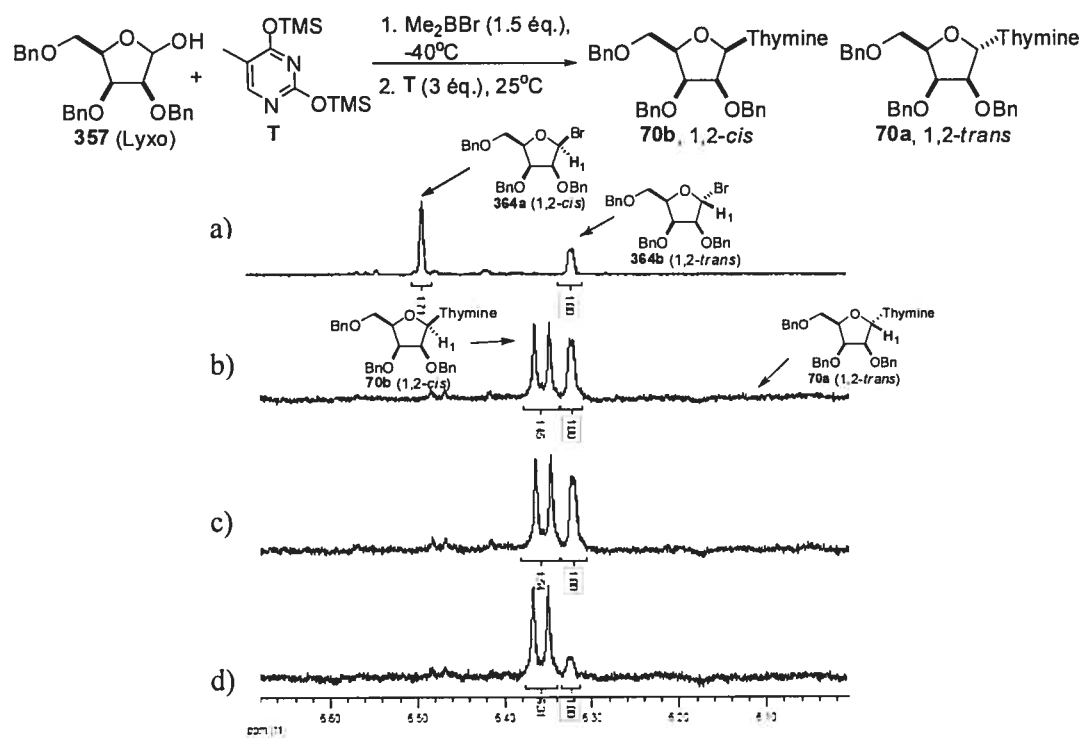


a) 5 min. après l'ajout de Me_2BBr b) 5 min. après l'ajout de **T**
c) 12 min. après l'ajout de **T** d) 20 min. après l'ajout de **T** e) 2 heures après l'ajout de **T**

6.3.2.3 Étude RMN ^1H de la *N*-glycosylation du furanoside **357** (série *lyxo*)

Le suivi par RMN ^1H de la *N*-glycosylation du lyxose montre une anomérisation complète du bromure **364a** (1,2-*cis*) vers le bromure **364b** (1,2-*trans*) après avoir agité le mélange réactionnel 5 minutes en présence de thymine silylée (Spectre a versus spectre b, Figure 58). Le pic du bromure **364b** disparaît au fur et à mesure que le nucléoside **70b** (1,2-*cis*) se forme dans un *rd* supérieur à 20:1 (Spectres c-d, Figure 58). Cette *N*-glycosylation nécessite un temps de réaction de 6 heures, la réaction est donc plus lente que dans les autres séries de sucres étudiés.

Figure 58. Suivi par RMN ^1H de la réaction entre **357** (*lyxo*) et la thymine persilylée en présence de Me_2BBr dans CDCl_3



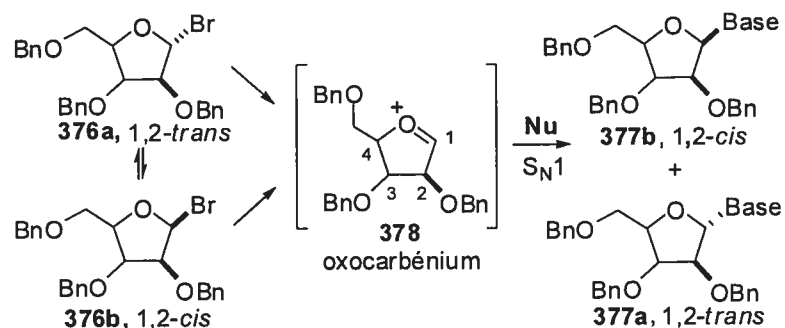
6.3.3 Hypothèses mécanistiques pour la *N*-glycosylation de furanosides induite par Me_2BBr

Les expériences RMN ^1H présentées dans la section précédente indiquent que l'addition du Me_2BBr aux furanosides génère des halofuranosides avec des *rd* relativement faibles et que ces bromures s'anomérisent au cours de la réaction. En prenant en compte ces observations, deux mécanismes peuvent être proposés pour expliquer la formation sélective de nucléosides 1,2-*cis* : un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ impliquant un oxocarbénium à cinq membres et un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ couplé à un processus Curtin-Hammett.

6.3.3.1 Mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ pour la *N*-glycosylation de furanosides en présence de Me_2BBr

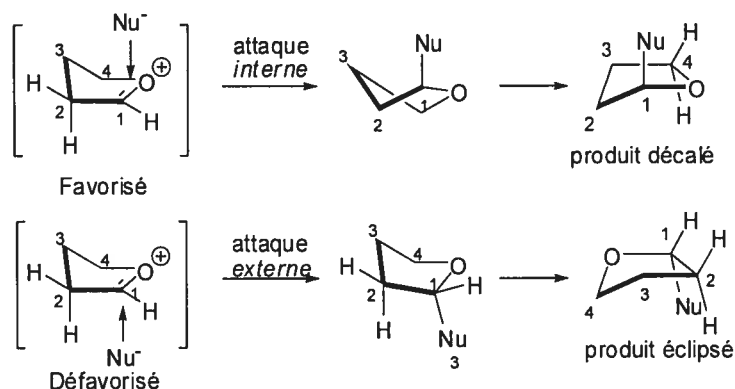
La première hypothèse mécanistique implique un intermédiaire **378** de type oxocarbénium cyclique à cinq membres commun aux bromures 1,2-*trans* et 1,2-*cis* (Schéma 90). L'induction serait déterminée lors de l'attaque de la base sur cet intermédiaire et ne serait pas liée à la stéréochimie des bromures.

Schéma 90. Mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ pour la *N*-glycosylation de furanosides en présence de Me_2BBr



À notre connaissance, aucun modèle n'a été rapporté dans la littérature pour expliquer l'induction que générerait la *N*-glycosylation de ce type d'intermédiaire oxocarbéniums sans groupement participatif en C2'. Par contre, le groupe du Professeur Woerpel¹⁷⁴ a récemment étudié les différents facteurs stéréoélectroniques et conformationnels qui gouvernent les diastéréosélectivités générées lors de *C*-glycosylations de tétrahydrofuranes hautement substitués et comportant un groupement partant en position anomérique. L'activation de ce groupement par un acide de Lewis induirait la formation d'oxocarbéniums cycliques à cinq membres, dont la conformation de plus basse énergie serait de type enveloppe. L'approche du nucléophile peut s'effectuer par les deux faces de l'oxocarbénium, soit la face interne de l'enveloppe ou la face externe. L'attaque par la face interne conduit à un produit décalé, alors que l'attaque par la face externe génère un conformère avec les substituants en C1 et C2 éclipsés. Puisque le produit éclipsé est plus haut en énergie que le produit décalé, l'attaque interne serait favorisée (Figure 59).

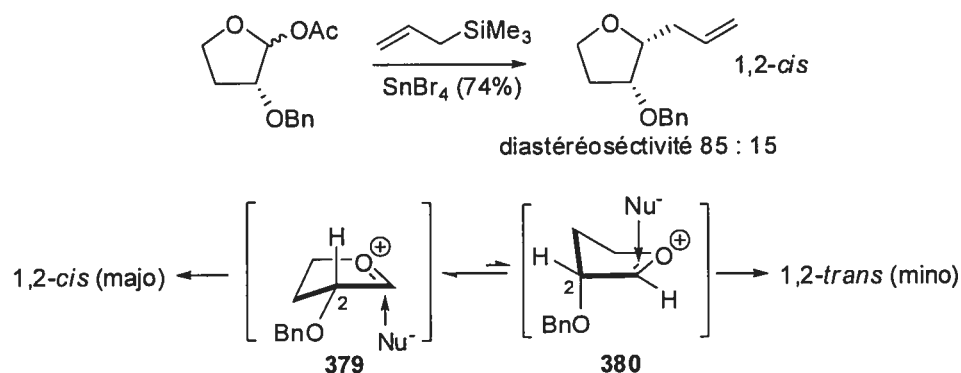
Figure 59. Conformères réactionnels pour un oxocarbénium à cinq membres¹⁷⁴



En présence d'un groupement alkoxy en C2, la réaction de substitution génère le produit 1,2-*cis*. Cette induction reflèterait la différence d'énergie entre les conformères favorisés **379** (Schéma 91), qui bénéficie d'une stabilisation par donation σ optimale du lien C-H, et **380** (voir aussi Schéma 30).^{174b}

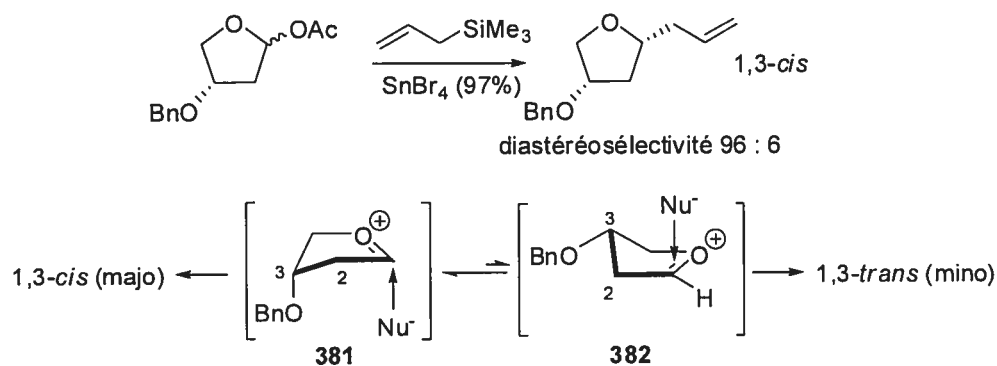
¹⁷⁴ a) Larsen, C.H.; Ridgway, B.H.; Shaw, J.T.; Woerpel, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208-12209. b) Larsen, C.H.; Ridgway, B.H.; Shaw, J.T.; Smith, D.M.; Woerpel, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.

Schéma 91. Effet d'un groupement alkoxy en C2: induction 1,2-*cis*¹⁷⁴



Un groupement alkoxy C3 induit de façon encore plus prononcée la formation du produit 1,3-*cis*. Ce groupement, partiellement chargé négativement, stabiliserait la charge positive de l'oxonium lorsque placé en position axiale, ce qui abaisserait l'énergie relative de **381** (1,3-*cis* prédictif) par rapport à **382** (1,3-*trans* prédictif).

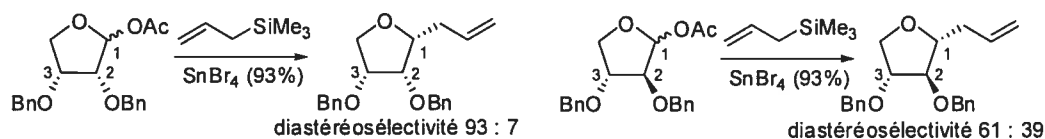
Figure 60. Effet d'un groupement alkoxy en C2 : induction 1,3-*cis*¹⁷⁴



Les contributions individuelles des groupements alkoxy en C2 et C3 à l'induction permettent de mieux comprendre les résultats de substitutions nucléophiliques sur des tétrahydrofuranes disubstitués en C1 et C2 (Schéma 92). Les groupements alkoxy 2,3-*cis* induisent l'attaque sur la même face de l'oxonium pour conduire à des sélectivités

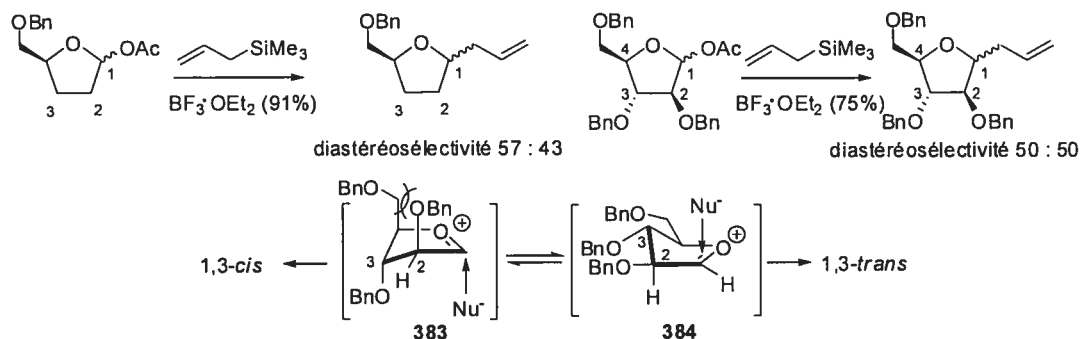
élevées. À l'inverse, pour un composé avec des groupements alkoxy *trans*, une sélectivité médiocre est observée (Schéma 92).

Schéma 92. Effet cumulatif des groupements alkoxy en C2 et C3 d'un THF ¹⁷⁴



La présence d'une chaîne CH_2OBn en C4 influence les sélectivités de façon marginale. Par contre, dans le cas de la substitution d'acétals dérivés de l'arabinose, cette chaîne pourrait causer une interaction 1,3-diaxiale avec le groupement alkoxy en C2 dans l'intermédiaire **383**, ce qui devrait diminuer la proportion de produit 1,3-*cis* (Schéma 93).

Schéma 93. Effet de la chaîne en C4 et substitution d'un acétal dérivé de l'arabinose ¹⁷⁴



En substance, cette étude montre que les conformères de plus basse énergie d'intermédiaires oxocarbéniums à cinq membres placent le groupement C3-alkoxy en position axiale pour maximiser les effets électrostatiques, ce qui permet à ce centre d'induire de façon marquée le produit 1,3-*cis*. Le groupement alkoxy en C2 induit le produit 1,2-*cis* et préfère une position pseudoéquatoriale, alors que la chaîne alkyle en C4 ne démontre pas de préférence conformationnelle importante.

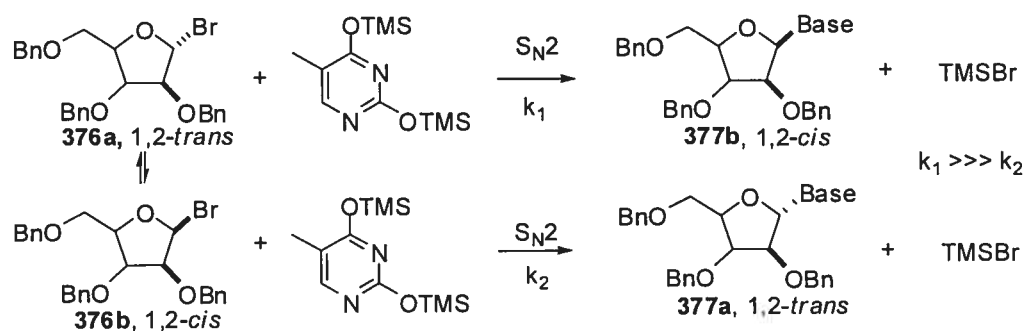
Un parallèle entre ce modèle développé pour des réactions de C-glycosylation et notre étude de N-glycosylation en présence de Me_2BBr a ses limites. Toutefois, il semble

raisonnable de suspecter que les diastéréosélectivités 1,2-*cis* que nous observons, non tributaires de la stéréochimie relative des centres en C3 et C4 du tétrahydrofurane, *ne peuvent être rationalisées par un intermédiaire oxocarbénium libre*.

6.3.3.2 Mécanisme de type S_N2 couplé à un processus Curtin-Hammett pour la réaction de *N*-glycosylation induite par Me₂BBr

Le deuxième mécanisme envisageable pour expliquer les diastéréosélectivités obtenues serait de type S_N2 dans un processus Curtin-Hammett (Figure 61), similaire à ceux proposés par Lemieux pour la *O*-glycosylation par l'anomérisation *in situ* (Figure 53) et par Hubbard (Schéma 87) pour la *N*-glycosylation de 1-chloro-2-déoxyribofuranosyles.

Figure 61. Mécanisme pour la *N*-glycosylation diastéréosélective de furanosides induite par Me₂BBr



Le contrôle anomérique de la réaction découlerait d'une différence de vitesse de déplacement de type S_N2 des bromures anomériques. Le déplacement plus rapide des bromofuranosides 1,2-*trans* par rapport à leurs anomères 1,2-*cis* permettrait l'obtention de *rd* élevés en faveur des nucléosides 1,2-*cis*.

Ce mécanisme semble bien correspondre au suivi RMN ¹H du ribose et du xylose. Par contre, dans le cas du lyxose, l'anomérisation très rapide et complète vers l'halogénose 1,2-*trans* minimise l'importance d'un biais cinétique favorable aux bromures 1,2-*trans*.

pour générer sélectivement le nucléoside 1,2-*cis*. L'anomérisation observée après l'ajout de base silylée s'explique probablement par la formation de TMSBr, un acide de Lewis efficace pour l'halogénéation et l'anomérisation de centres acétals.^{168,175} La formation d'un complexe sigma²⁶ (voir aussi section 1.2.1.1), entre le TMSBr qui s'accumule dans le milieu réactionnel et la base azotée (Figure 62), explique peut-être aussi le ralentissement de la réaction et la nécessité d'ajouter un excès de réactif afin d'atteindre une conversion complète.

Figure 62. Complexe sigma entre TMSBr et la base silylée²⁶

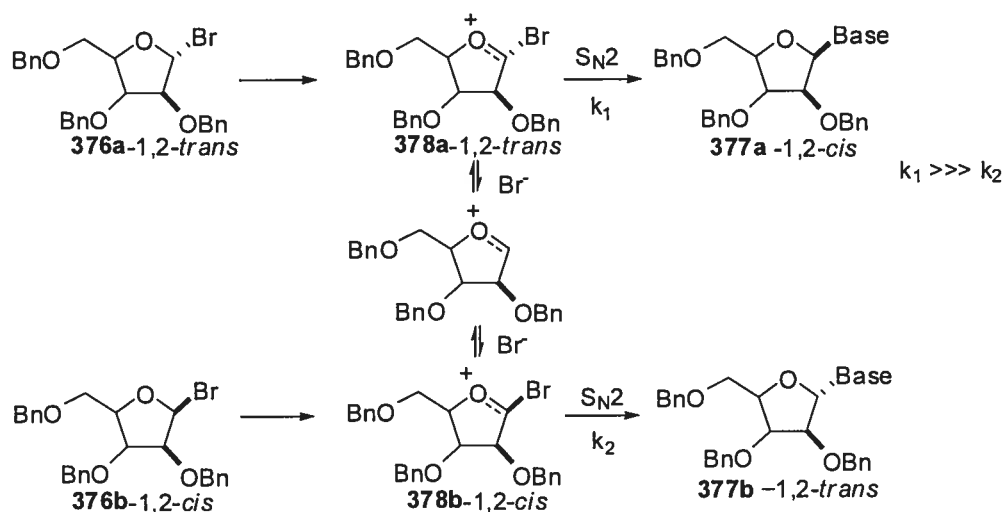


¹⁷⁵ Gillard, J.W.; Israel, M. *Tetrahedron* **1981**, 513.

6.3.4 Hypothèses mécanistiques pour expliquer la réactivité plus élevée d'un halogénose 1,2-*trans* par rapport à son anomère 1,2-*cis*

Le mécanisme S_N2 de type Curtin-Hammett proposé (Figure 61) nous amène maintenant à nous questionner sur l'origine de la différence de réactivité entre les bromofuranosides 1,2-*trans* et 1,2-*cis*. D'après les travaux de Lemieux,¹⁵⁹ la différence de réactivité entre des bromopyranosides α et β envers une substitution nucléophile est attribuable à l'effet anomère. Cet effet influencerait l'accessibilité des anomères à des paires d'ions définies où l'oxygène du cycle contribue à stabiliser la charge positive en développement au centre anomérique. Ces intermédiaires précéderaient également l'anomérisation et la substitution S_N2 (Figure 53, section 6.1.1) de bromoéthers furanosides.¹⁶⁰ Ainsi, une piste de réponse à la question posée pourrait être qu'un biais conformationnel ou que des effets stéréoelectroniques favorisent la substitution S_N2 de la paire d'ions **378a** par rapport à **378b** (Schéma 94).

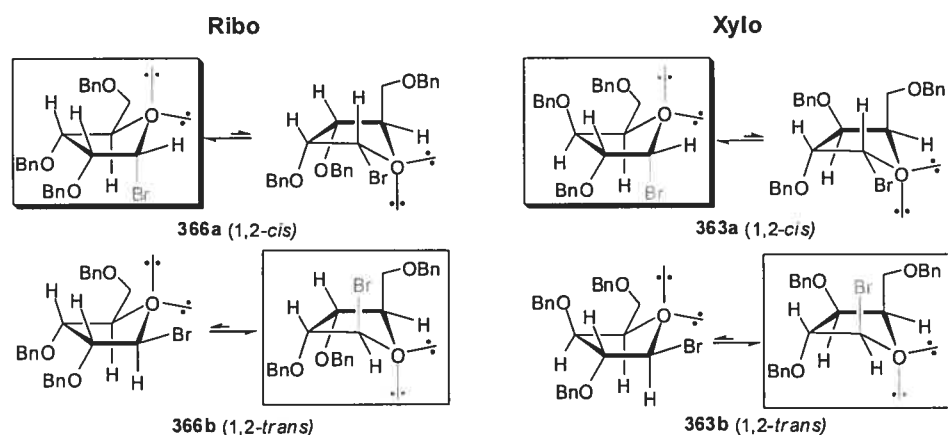
Schéma 94. Formation de paires d'ions à partir de bromures anomériques



Nous ne croyons pas que l'effet anomère, invoqué par Lemieux pour expliquer la différence de réactivité entre les bromopyranosides α et β dans la *O*-Glycosylation par anomérisation *in situ*,¹⁵⁹ intervienne dans le processus conduisant à des inductions très élevées pour la *N*-glycosylation de furanosides. Contrairement aux cycles à six membres qui possèdent principalement deux conformations séparées par des barrières

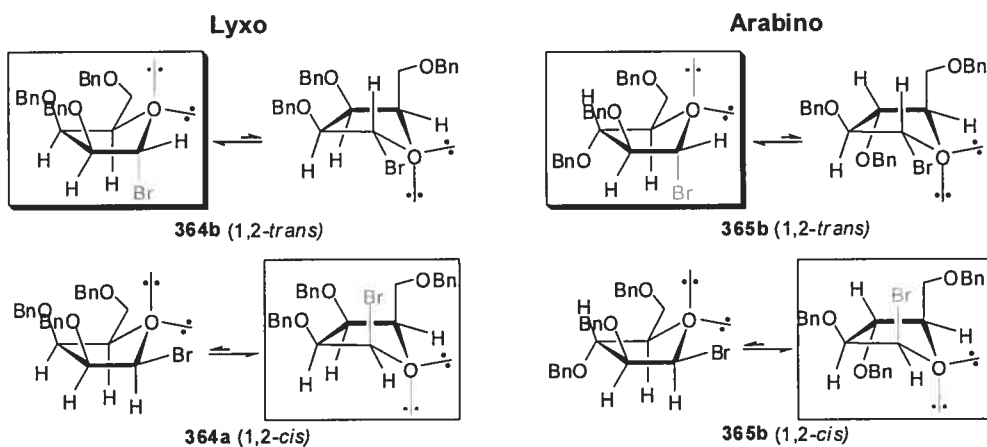
d'énergie substantiellement différentes, les cycles à cinq membres se retrouvent dans de nombreuses conformations d'énergie comparables qui ne sont pas séparées par des barrières d'énergie aussi importantes.¹⁷⁶ De plus, on constate que l'effet anomère, présent dans les formes enveloppes des bromures encadrés à la Figure 63, semble favoriser les anomères 1,2-*cis* en série *ribo* et *xylo* (structures encadrées et surlignées) puisque les formes 1,2-*trans* comportent une interaction stérique 1,3-diaxiale entre le bromure et la chaîne alkyle en C4.

Figure 63. Conformères favorisés par l'effet anomère en série *ribo* et *xylo*



Alors qu'en série *lyxo* et *arabino*, il semble que l'effet anomère favorise les bromures 1,2-*trans* (Figure 64).

Figure 64. Conformères favorisés par l'effet anomère en série *lyxo* et *arabino*

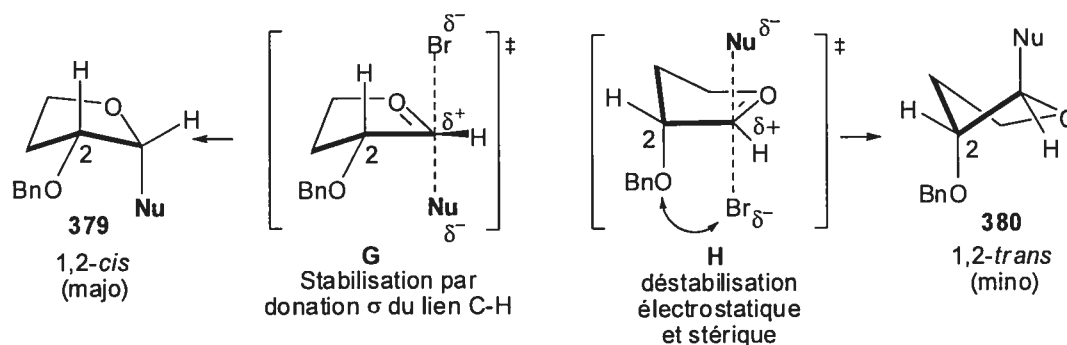


¹⁷⁶ Angyal, S.J. *Angew. Int. Ed.* **1969**, 8, 157.

Étant donné que l'on observe des inductions similaires dans ces quatre séries (section 6.2), il nous apparaît raisonnable de conclure que l'effet anomérique ne joue pas un rôle important (ou décelable) dans les sélectivités que nous observons. Ces résultats indiquent que la stéréosélectivité générée est toujours *cis* par rapport au centre alkoxy en α et suggère que c'est la configuration de ce dernier qui détermine la différence d'énergie entre les paires d'ions **378a** et **378b**.

La Figure 65 présente les états de transition proposés pour le déplacement S_N2 des bromures furanosides 1,2-*trans* (**G**) et 1,2-*cis* (**H**). Le centre inversé est planaire et comporte une charge partielle positive distribuée dans le cycle par la participation de l'oxygène. Puisque le cycle tetrahydrofurane dans ces états de transition présente des similitudes avec les oxocarbéniums cycliques à cinq membres, nous postulons que ces derniers adoptent la même conformation de plus basse énergie (voir Schéma 91). Le nucléophile attaquerait par les faces internes pour minimiser le développement de tensions dans le cycle et pour former les conformères décalés **379** (1,2-*cis*) et **380** (1,2-*trans*).

Figure 65. États de transition proposés pour le déplacement S_N2 de bromofuranosides 1,2-*cis* et 1,2-*trans* - Attaques conduisant à des produits décalés

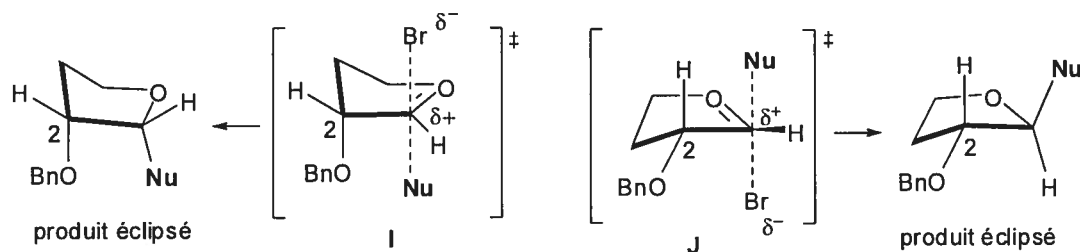


Alors que **G** bénéficie d'une stabilisation de la charge positive en C1 par une donation σ du lien C-H en C2, **H** se trouve significativement déstabilisé par les interactions électrostatiques entre la charge négative en développement sur le bromure et la charge

partielle négative du groupement de l'alkoxy en C2. Cette interaction est d'autant plus déstabilisante du fait que les liens C1-Br et C2-O sont éclipsés. La stabilisation de **G** par rapport à **H** expliquerait qu'une substitution S_N2 d'un bromure 1,2-*trans* s'effectue beaucoup plus rapidement qu'une substitution S_N2 d'un bromofuranoside 1,2-*cis*, ce qui dans le contexte d'un processus de type Curtin-Hammett (voir Schéma 94) se traduirait par la formation majoritaire du produit 1,2-*cis*.

Les états de transition **I** et **J**, où l'attaque nucléophile s'effectue par les faces externes, sont exclus de l'analyse puisqu'ils conduisent à la formation de produits avec des liens éclipsés hauts en énergie (Figure 66).

Figure 66. États de transition pour le déplacement S_N2 de bromofuranosides 1,2-*cis* et 1,2-*trans* - Attaques conduisant à des produits éclipsés



6.4 Conclusion

En somme, nous avons présenté une méthodologie qui donne accès avec des sélectivités très élevées aux nucléosides 1,2-*cis* dans les séries *ribo*, *lyxo*, *xylo* et *arabino* à partir des lactols correspondants. La contribution principale de cette étude consiste à avoir fait la démonstration que le groupement alkoxy en C2' est l'élément déterminant dans le contrôle de la diastéréosélectivité de *N*-glycosylation de bromofuranoses par une base silylée dans des conditions qui permettent l'anomérisation.

Cette stratégie de synthèse de nucléosides 1,2-*cis* en série D est complémentaire à l'approche acyclique qui donne accès aux nucléosides 1,2-*cis* en série L par une cyclisation intramoléculaire de *N*,*OTMS*-acétals (Chapitre 5). Il serait très intéressant

d'étudier cette réaction avec des furanoses comportant d'autres groupements électroattracteurs en C2', tels que le fluor, et de vérifier si la stratégie permet l'introduction régiosélective et diastéréosélective de bases purines. De plus, afin de compléter l'étude mécanistique entreprise, il serait aussi d'un grand intérêt de faire l'étude de la *N*-glycosylation d'un furanose uniquement substitué en C2' avec un groupement benzyloxy pour cerner les niveaux de diastéréosélectivité induites par ce centre dans le processus étudié.

Conclusion et perspectives

Nous avons d'abord présenté, dans cet ouvrage, des travaux qui démontrent qu'il est possible de s'appuyer sur la stéréochimie en C1' d'un précurseur thioaminal acyclique comportant une base azotée pour générer stéréosélectivement tous les analogues de nucléosides et de 4'-thionucléosides en série *ribo*, *lyxo*, *arabino* et *xylo*. La possibilité d'accéder rapidement à deux types de nucléosides à partir d'un même intermédiaire, par deux modes de cyclisation intramoléculaires différents, souligne l'efficacité et la versatilité de cette approche sur le plan de la diversité chimique.

Afin de mieux comprendre l'obtention hautement sélective de thioaminals 1,2-*syn*, nous avons ensuite étudié l'addition de la base silylée sur une série de dithioacétals modèles comportant des variations au niveau du groupement alkoxy en C2, des chaînes alkyles en C2 et des groupements thioéthers. Cette étude a conduit à une proposition de modèle d'état de transition prenant en compte la σ donation, l'encombrement stérique et un effet gauche stabilisateur entre groupement α -alkoxy et le sulfonium. De plus, une analyse des interactions entre les groupements alkoxy α et β , ainsi qu'entre ces derniers et le nucléophile, nous a permis de discriminer entre les états de transition favorisés les plus susceptibles de conduire aux produits majoritaires et minoritaires. En outre, il apparaît que les différences importantes d'induction 1,2-*syn*, entre les bis-alkoxydithioacétals de stéréochimie 2,3-*syn* et 2,3-*anti*, s'expliquent par des écarts d'énergie relative marqués entre les structures de transition conduisant aux produits minoritaires.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à substituer chimiosélectivement des *O,S*-acétals par une base azotée pour tenter de générer sélectivement des 2'-déoxy-thioaminals. Les diastéréosélectivités modestes obtenues en présence de TMSI résultent vraisemblablement d'une attaque sur une espèce sulfonium dans l'acétonitrile. Ce constat nous a ensuite motivé à étudier la substitution d'*O,S*-acétals semicycliques, comportant un groupement thiol chiral, pour tenter d'améliorer l'induction asymétrique.

Cependant, nous en sommes venus à conclure que les diastéréosélectivités ne peuvent être significatives que lorsque l'induction amenée par le thiol chiral et par les centres asymétriques en C3 et C4 du cycle pyranoses sont agencées. Nous avons malgré tout, à défaut d'avoir développé une méthode générale pour la synthèse d'analogues de nucléosides 2'-déoxy, généré des thioaminals acycliques qui pourraient démontrer des propriétés biologiques intéressantes.

Dans le but d'étendre notre stratégie de synthèse à d'autres classes de nucléosides, nous avons tenté de substituer différents polyalkoxydithioacétals acycliques avec des groupements cyanures et azidures. Alors que l'addition d'un groupement cyanure s'avère peu sélective, l'addition d'un groupement azidure conduit uniquement au diastéréoisomère α -azidothioéther-1,2-*syn*. Les centres di-*t*-buthyldithioacétals démontrent une réactivité significativement supérieure aux centres diéthylidithioacétals, particulièrement lorsque ces derniers sont substitués en C4. Le manque de réactivité des dithioacétals 2,3-*anti* suggère que la réactivité du centre acétal est grandement affectée par la configuration relative des centres alkoxy en α et β . Il serait intéressant d'étudier l'addition d'un groupement azidure sur des 2,3-*anti* bis-alkoxydithioacétals protégés par un acétonide pour vérifier si la tendance de réactivité suit la tendance de sélectivité décrite lors de l'étude d'addition de bases azotées sur ce type d'adduit.

Les différents azidures générés ont pu être convertis sans encombre en triazoles disubstitués-1,4 par une cycloaddition-1,3 de Huisgen avec le propiolate de méthyle par une catalyse avec le cuivre (I). La cyclisation C4'→C1' de ces triazoles est problématique et nécessitera une étude plus approfondie avec des groupements plus électroattracteurs sur le triazole. En contrepartie, la cyclisation C1'→C4' conduit très efficacement aux triazoles thiophènes avec de bons rendements. Cette synthèse permet notamment la formation d'analogues de nucléosides triazoles en série L à partir de sucres naturels.

Par ailleurs, nous avons aussi démontré qu'il est possible de générer diastéréosélectivement des intermédiaires inusités de type *N*,*OTMS*-acétals, comportant

des bases pyrimidines et purines, par l'addition de bases silylées sur des polyalkoxyaldéhydes 1,2-*syn* et 1,2-*anti* activés à l'aide d'acides de Lewis. Ces différents intermédiaires cyclisent par le déplacement S_N2 intramoléculaire d'un mésylate en position C4' par le groupement silyloxy en position acétale (C1'). Les nucléosides obtenus par ce mode de cyclisation sans précédent possèdent une géométrie 1,2-*cis* difficilement accessible par les autres méthodologies et sont formés en série L à partir de sucres naturels. Une meilleure compréhension du rôle de l'agent $Al(O-t-Bu)_3$ pourrait éventuellement permettre d'améliorer l'activation de la cyclisation et ainsi augmenter le rendement de ce processus.

Finalement, nous avons présenté une méthodologie qui donne accès avec des sélectivités très élevées aux nucléosides 1,2-*cis* dans les séries *ribo*, *lyxo*, *xylo* et *arabino* à partir de lactols. Cette étude suggère que le groupement alkoxy en C2' est l'élément déterminant dans le contrôle de la diastéréosélectivité de *N*-glycosylations de bromofuranoses par une base silylée dans des conditions qui permettent l'anomérisation. Cette stratégie de synthèse de nucléosides 1,2-*cis* en série D est complémentaire à l'approche acyclique qui donne accès aux nucléosides 1,2-*cis* en série L par une cyclisation intramoléculaire de *N*,*OTMS*-acétals (Chapitre 5). Il serait très intéressant de substituer par cette stratégie des furanoses comportant d'autres groupements électroattracteurs en C2', tels qu'un fluor, et de vérifier si la stratégie permet l'introduction régiosélective et diastéréosélective de bases purines. De plus, afin de compléter l'étude mécanistique entreprise, il serait d'un grand intérêt de faire l'étude de la *N*-glycosylation d'un furanose uniquement substitué en C2' avec un groupement benzyloxy pour cerner les niveaux de diastéréosélectivité induite par ce centre dans le processus étudié.

Section expérimentale

Notes générales :

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été conduites sous une atmosphère positive d'azote dans de la verrerie préalablement séchée, à l'étuve ou flambé avec une torche, en utilisant les techniques de seringue conventionnelles. Le tétrahydrofurane (THF) et le diéthyléther (Et_2O) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous atmosphère d'azote immédiatement avant leur utilisation. Le *n*-butyllithium (solution 1.6M/hexane) a été acheté chez Aldrich et titré (acide diphenylacétique; point de virage dans le THF anhydre) avant son utilisation. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le DMSO, la *i*- Pr_2NEt , la *i*- Pr_2NH , la Et_3N et le TMSCl ont été fraîchement distillés sous atmosphère d'azote sur CaH_2 . Le méthanol, le benzène, l'acide *p*-toluènesulfonique, le chlorure d'oxalyle, le borohydrure de sodium (NaBH_4), l'hydrure de sodium, l'hydrure de potassium, le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl), le bromure de benzyle, le fluorure de tétrabutylammonium (solution 1M/THF), l'acide acétique (99,9 %), le palladium (10% adsorbé sur charbon), l'allyltributylstannane, l'allyltriméthylsilane, la triéthylborane (solution 1M/hexane), le bromure de magnésium étherate ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$), le tris-*tert*-butoxide d'aluminium ($\text{Al}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$), le diméthylthiométhylsulfonium tétrafluoroborate (DMSTF), l'iode, le chlorure de diméthylaluminium (Me_2AlCl , solution 1M/hexane) et le trifluoroborane étherate ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) ont été achetés chez Aldrich et utilisés sans purification supplémentaire. Le triflate de diéthylborane (Et_2BOTf)ⁱ et le Me_2BBr ⁱⁱ ont été préparés d'après des méthodes décrites dans la littérature. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec de la silice Merck 60 (0,040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques F-254 (gel de silice Merck 0.25 mm). Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et solution aqueuse de permanganate de potassium.

ⁱ Köster, R.; Grassberger, M. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 719, 169.

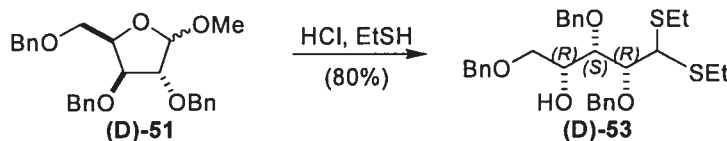
ⁱⁱ Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3912.

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil électrothermique Mettler Toledo et n'ont pas été corrigés. Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à l'aide de spectromètre Varian VXR 400 MHz et 500MHz en utilisant comme référence interne le pic résiduel du CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm). La majorité des spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à une fréquence de 100 MHz en utilisant comme référence interne les pics résiduels du CDCl_3 . Les spectres infrarouges ont été enregistrés avec un spectrophotomètre à transformé de Fourier (FTIR). Les spectres de masse à basse et haute résolution ont été enregistrés avec un spectromètre de masse VG Autospec Q avec et sans mode d'ionisation (EI et FAB).

Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1.00 mL et d'un parcours optique de 0.1 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide. Les spectres de masse de haute résolution sont déterminés par la technique d'impact électronique (EI), par "Fast Atom Bombardment" (FAB) ou par "Metastable Atom Bombardment" (MAB). La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Ebraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons-X de l'Université de Montréal. Un appareil à micro-ondes InitiatorTM, prêté par la compagnie Biotage, a été employé pour certaines réactions à haute température.

Partie expérimentale : Chapitre 1

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*)-1,3,4-Tris-benzyloxy-5,5-bis-éthylsulfanyl-pentan-2-ol (**53**).

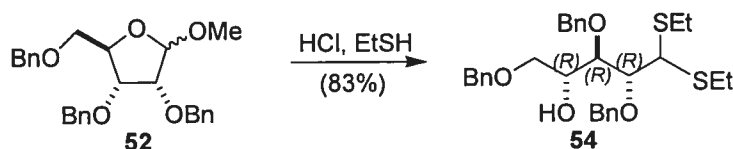


À une solution de **52** (10 g, 23 mmol) dans EtSH (9.1 ml, 123.2 mmol) à 25°C, on ajoute du HCl concentré (13.6 ml). La réaction est ensuite agitée à température ambiante pendant 4 heures. Après avoir extrait la phase aqueuse avec CH₂Cl₂ (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec une solution de NaHCO₃ concentrée et de la saumure, pour ensuite être séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (20 : 80) pour donner le dithioacétal **53** (9.7 g, 80%) sous forme de solide jaunâtre.

(D)-**53**: R_f 0.2 (AcOEt:Hex, 20:80). $P_{fus.}$: 55-57 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -11 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3438. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.19 (m, 15H), 4.91 (d, 1H, $J=11.1$ Hz, système AB), 4.81 (d, 1H, $J=2.3$ Hz, système AB), 4.78 (d, 1H, $J=2.3$ Hz, système AB), 4.54 (d, 1H, $J=9.3$ Hz, système AB), 4.51 (d, 1H, $J=10.0$ Hz, système AB), 4.45 (d, 1H, $J=11.8$ Hz, système AB), 4.12 (dd, 1H, $J=3.0$ Hz, $J=7.3$ Hz), 4.03 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H, $J=6.6$ Hz, $J=9.5$ Hz), 3.43 (dd, 1H, $J=5.4$ Hz, $J=9.5$ Hz), 2.82-2.59 (m, 4H), 2.50 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 1.29-1.18 (m, 6H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 138.3, 138.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 83.3, 79.9, 75.5, 75.2, 73.4, 71.5, 70.0, 53.4, 26.1, 25.4, 14.63, 14.55. SMHR calculée pour C₃₀H₃₈O₄NaS₂ (MNa⁺): 549.2109, trouvée: 549.2107 (-0.4 ppm).

(L)-**53**: $[\alpha]_D^{25}$ +10.6 (c 1.0, CH₂Cl₂)

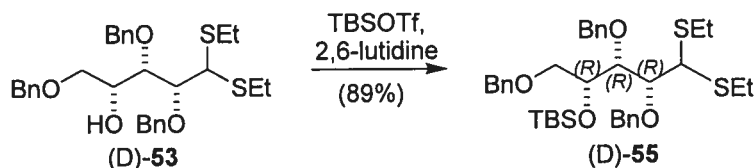
(+)-(2*R*,3*R*,4*R*)-1,3,4-Tris-benzyloxy-5,5-bis-ethylsulfanyl-pentan-2-ol (54).



Par une procédure identique à celle employée générer **53**, **54** (3.1 g, 83%) est obtenu sous forme d'huile incolore à partir de **52** (3.0 g, 6.9 mmol) après une purification par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (20 : 80) comme mélange éluant.

54 : R_f 0.16 (AcOEt:Hex, 20:80). $[\alpha]_D^{25} +30.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3468. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.25 (m, 15H), 4.96 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, système AB), 4.72 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.70 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, système AB), 4.65 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.49 (s, 2H), 4.24 (d, 1H, $J=4.2\text{Hz}$), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.01 (dd, 1H, $J=4.9\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 3.94 (dd, 1H, $J=4.2\text{Hz}$, $J=6.3\text{Hz}$), 3.65-3.50 (m, 2H), 2.74-2.56 (m, 5H), 1.27-1.20 (m, 6H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 138.1, 137.9, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 82.7, 80.0, 74.8, 73.5, 73.4, 71.5, 71.3, 53.7, 26.1, 25.3, 14.5, 14.4. SMHR calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{NaS}_2$ (MNa^+): 549.2109, trouvée: 549.2129 (3.6 ppm).

(-)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2,3-Bis-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-4,4-bis-ethylsulfanyl-butoxy)-*tert*-butyl-dimethyl-silane (55).



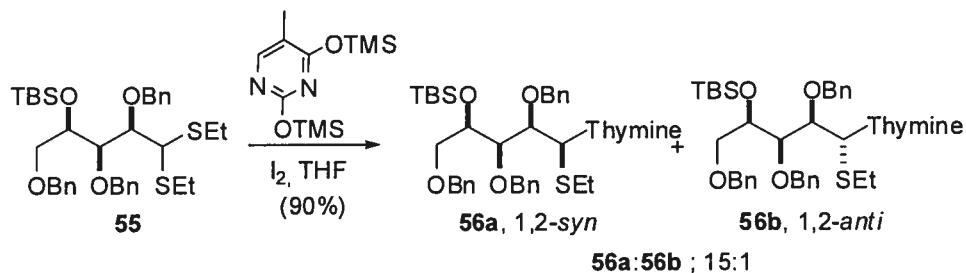
À une solution 0.1M de l'alcool **53** dans CH_2Cl_2 (500 mg, 0.95 mmol) à 0°C , on ajoute dans l'ordre la 2,6-lutidine (0.154 ml, 1.33 mmol) et le TBSOTf (0.280 ml, 1.14 mmol). La réaction est ensuite agitée à température ambiante jusqu'à complétion par CCM (30 min.). Un volume équivalent d'eau est versé dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et

concentrées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (5 : 95) comme mélange éluant pour donner le dithioacétal **55** (540 mg, 89%) sous forme d'huile. Notons que ce composé a d'abord été caractérisé en série L.

(L)-**55**: R_f 0.4 (AcOEt : Hex, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25} -17.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.17 (m, 15H), 4.90 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, système AB), 4.83 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.78 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, système AB), 4.74 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.52 (d, 1H, $J=12.3\text{Hz}$, système AB), 4.48 (d, 1H, $J=12.2\text{Hz}$, système AB), 4.21-4.14 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 4.07 (ta, 1H, $J=5.2\text{Hz}$), 3.80 (dd, 1H, $J=3.0\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$), 3.58 (dd, 1H, $J=6.4\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$), 2.86-2.60 (m, 4H), 1.29 (dt, 6H, $J=5.4\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$), 0.99 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 138.8, 138.6, 138.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 81.5, 80.3, 74.5, 74.3, 73.1, 72.4, 53.4, 26.1, 25.4, 24.9, 18.3, 14.6, 14.4, -4.2, -4.6. $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{NaS}_2\text{SiNa}$ (MNa^+): 663.2974, trouvée: 663.2970 (-0.6 ppm).

(D)-**55** : $[\alpha]_D^{25} +17.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2)

(-)-5-Methyl-1-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**56a**) et (+)-5-Methyl-1-[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**56b**).



À une solution 0.1M de **55** (0.45 g, 0.64 mmol) dans le THF à 0°C sous atmosphère d'azote, on ajoute la thymine persilylée (1.3 mmol, 1.44 ml d'une solution 0.9 M dans CH_2Cl_2) et l'iode (2 équiv., 0.33 g, 1.3 mmol). La réaction est ensuite agitée à 0°C

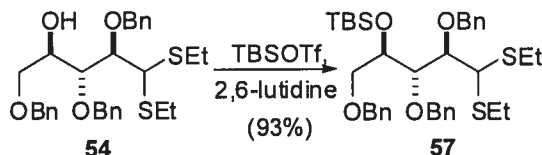
pendant 3 heures ou jusqu'à complétion (jugée par CCM). Une solution de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%) est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme mélange éluant AcOEt : Hex (20 : 80) pour donner les thioaminals **56a** et **56b** dans un *rd* (**56a:56b**) de 15:1 sous forme d'huile incolore (410 mg, 90%).

56a: R_f 0.31 (AcOEt:Hex, 30:70). $[\alpha]_D^{25}$ -106 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3189, 1687. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36-7.15 (m, 15H), 5.94 (s, 1H), 4.87 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.82 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.65 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.50 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.39 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.38 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$), 3.89 (dd, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$), 3.64 (dd, 1H, $J=4.9\text{Hz}$, $J=9.6\text{Hz}$), 3.59 (dd, 1H, $J=6.1\text{Hz}$, $J=9.6\text{Hz}$), 2.53-2.37 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 0.89 (s, 9H), 0.071 (s, 3H), 0.061 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 151.0, 138.6, 138.4, 138.3, 137.5, 128.4, 128.23, 128.18, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 110.2, 81.4, 80.4, 75.3, 74.2, 73.1, 71.9, 71.3, 26.0, 25.2, 18.3, 14.3, 12.5, -4.3, -4.7. SMHR calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ (MH^+): 705.3394, trouvée: 705.3366 (-3.9 ppm).

56b: R_f 0.35 (AcOEt:Hex, 30:70). $[\alpha]_D^{25}$ 77.2 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3180, 1699, 1679. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.37-7.17 (m, 15H), 6.04 (d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$), 4.81 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, AB sytem), 4.69 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, système AB), 4.66 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, système AB), 4.58 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$, système AB), 4.42 (d, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, système AB), 4.37 (d, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, système AB), 4.24-4.17 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.44 (dd, 1H, $J=5.8\text{Hz}$, $J=9.6\text{Hz}$), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 0.95 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.11 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 151.4, 138.9, 138.5, 138.3, 138.2, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.74, 127.70, 127.60, 127.57, 127.50, 111.0, 81.3, 80.0, 75.8, 74.7, 72.9, 71.2, 70.8,

60.1, 26.1, 25.1, 18.3, 14.7, 12.9, -3.8, -4.7. SMHR calculée pour $C_{39}H_{52}N_2O_6SSiNa$ (MNa^+): 727.3213, trouvée: 727.3230 (2.3 ppm).

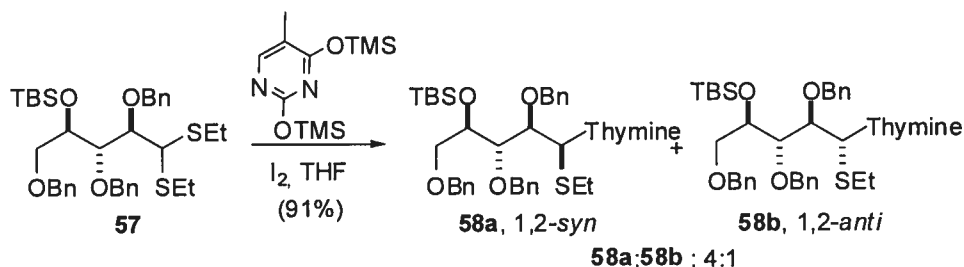
(+)-((1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-Bis-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-4,4-bis-ethylsulfanyl-butoxy)-*tert*-butyl-dimethyl-silane (57).



La protection de **54** (600 mg, 1.14 mmol) par la même procédure décrite pour générer **55** permet l'obtention de **57** (680 mg, 93%) sous forme d'huile incolore après une purification par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (10 : 90) comme mélange éluant.

57: R_f 0.40 (AcOEt:Hex, 20:80). $[\alpha]_D^{25} +10.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (m, 15H), 4.98 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, système AB), 4.87 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.66 (d, 1H, $J=10.7\text{Hz}$, système AB), 4.55 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.44 (d, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, système AB), 4.40 (d, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, système AB), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.23 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 4.07 (dd, 1H, $J=1.7\text{Hz}$, $J=9.1\text{Hz}$), 3.92 (dd, 1H, $J=1.1\text{Hz}$, $J=9.1\text{Hz}$), 3.64 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, $J=9.8\text{Hz}$), 3.50 (dd, 1H, $J=6.6\text{Hz}$, $J=9.8\text{Hz}$), 2.74-2.57 (m, 4H), 1.26-1.13 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 138.8, 138.62, 138.58, 128.4, 128.3, 128.27, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 82.1, 74.8, 73.7, 73.3, 72.8, 72.6, 54.1, 26.6, 26.1, 24.8, 18.3, 14.7, -4.6. SMHR calculée pour $C_{36}H_{52}O_4NaS_2Si$ (MNa^+): 663.2974, trouvée: 663.2969 (-0.8 ppm).

(-)-5-Methyl-1-[(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy) -1-ethylsulfanyl-pentyl]-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (58a) et (+)-5-Methyl-1-[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-ethylsulfanyl-pentyl]-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (58b).



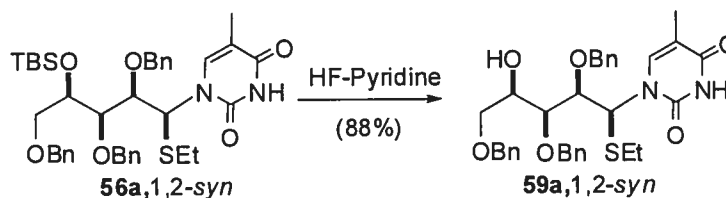
Par une procédure identique à celle employée pour générer **56a** et **56b**, **58a** et **58b** (562 mg, 91%) sont obtenus dans *rd* de 4:1 (**58a:58b**) sous forme d'huile incolore à partir de **57** (560 mg, 0.88 mmol) une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (20:80) comme mélange éluant.

58a: R_f 0.29 (AcOEt:Hex, 30:70). $[\alpha]_D^{25} -100.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 3180, 1681. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.70-7.68 (bp, 1H), 7.42-7.24 (m, 13H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.17 (d, 1H, J=2.5Hz), 4.94 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.76 (d, 1H, J=11.5Hz, système AB), 4.65 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.51 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.46 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.26 (dt, 1H, J=1.1Hz, J=6.0Hz), 4.16 (d, 1H, J=11.5Hz, système AB), 4.04 (dd, 1H, J=2.5Hz, J=9.0Hz), 3.92 (dd, 1H, J=1.2Hz, J=9.0Hz), 3.74 (dd, 1H, J=6.3Hz, J=9.5Hz), 3.52 (dd, 1H, J=5.8Hz, J=9.5Hz), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.63 (d, 3H, J=1.1Hz), 1.08 (t, 3H, J=7.4Hz), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 150.8, 138.9, 138.5, 138.2, 137.4, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 120.0, 110.0, 82.2, 81.6, 74.5, 73.5, 73.5, 72.1, 71.8, 62.9, 26.0, 25.1, 18.2, 14.4, 12.4, -4.7, -4.8. SMHR calculée pour C₃₉H₅₃O₆N₂SSi (MH⁺): 705.3394, trouvée: 705.3383 (-1.5 ppm).

58b: R_f 0.35 (AcOEt:Hex, 30:70). $[\alpha]_D^{25} +84.1$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 3180, 1698, 1678. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.0-7.88 (bp, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40-

7.14 (m, 15H), 6.16 (s, 1H), 4.81 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB), 4.73 (d, 1H, J=11.0Hz, système AB), 4.58 (d, 1H, J=10.4Hz, système AB), 4.50 (d, 1H, J=10.4Hz, système AB), 4.44 (s, 2H), 4.22 (dd, 1H, J=4.6Hz, J=9.3Hz), 4.14 (dd, 1H, J=2.1Hz, J=5.9Hz), 3.70 (t, 1H, J=5.6Hz), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J=7.4Hz), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 151.4, 139.7, 138.2, 138.1, 137.7, 128.6, 128.44, 128.36, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 119.8, 109.8, 81.6, 79.8, 74.3, 74.2, 73.4, 71.8, 71.7, 59.7, 26.0, 25.4, 18.2, 14.7, 12.5, -4.2, -4.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ (MH^+): 705.3394, trouvée: 705.3390 (-0.5 ppm).

(-)-5-Methyl-1-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-ethylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (59a).

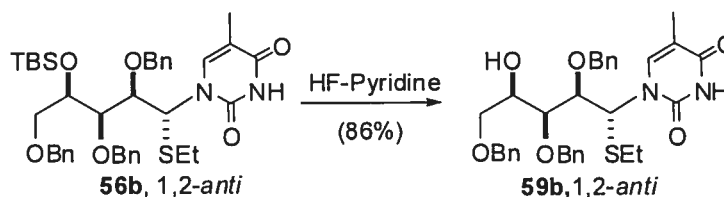


À une solution 0.1M de **56a** (600 mg, 0.85 mmol) dans le THF à 0°C sous atmosphère d'azote, on ajoute le complexe HF-pyridine (855 μL). L'utilisation d'un contenant inerte envers les fluorures est recommandée. La réaction est ensuite agitée à 25°C durant une période allant de 24 à 48 heures (jusqu'à complétion sur CCM). Une solution saturée en NaHCO_3 est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme mélange éluant AcOEt : Hex (50:50) pour donner le thioaminal **59a** sous forme de mousse blanche (573 mg, 88%).

59a: R_f 0.16 (AcOEt:Hex, 60:40). $[\alpha]_D^{25}$ -160.1 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3391, 1684. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39-7.17 (m, 15H), 5.80 (d, 1H, J=2.0Hz), 4.86 (da, 2H, J=11.3Hz, système AB), 4.61 (d, 1H,

$J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.53 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.45 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$, système AB), 4.38 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.05 (dd, 1H, $J=2.1\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.62 (dd, 1H, $J=6.4\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 3.45 (dd, 1H, $J=5.7\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 2.65-2.60 (bp, 1H), 2.44 (q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.73 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 151.4, 138.4, 138.0, 137.9, 137.4, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 128.0, 127.9, 127.7, 110.2, 82.0, 79.8, 75.5, 75.0, 73.2, 71.3, 69.6, 62.2, 25.3, 14.5, 12.6. SMHR calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NaN}_2\text{O}_6\text{S}$ (MNa^+): 613.2348, trouvée: 613.2354 (0.9 ppm).

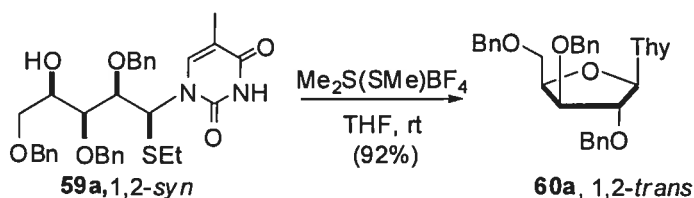
(+)-5-Methyl-1-((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-ethylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (59b**).**



La déprotection de **56b** (40 mg, 0.057 mmol) par la procédure décrite pour générer **59a** permet l'obtention de **59b** (28.9 mg, 86%) sous forme de mousse blanche après une purification par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (50 : 50) comme mélange éluant.

59b : R_f 0.29 (AcOEt : Hex, 50:50). $[\alpha]_D^{25} +93.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3411, 3190, 1680. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40-7.12 (m, 15H), 6.06 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$), 4.85 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, système AB), 4.72 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, système AB), 4.71 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, système AB), 4.50-4.38 (m, 3H), 4.21 (dd, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.35 (dd, 1H, $J=6.4\text{Hz}$, $J=9.3\text{Hz}$), 2.61-2.41 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 151.4, 139.0, 138.0, 137.96, 137.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 111.1, 82.2, 78.7, 76.3, 75.4, 73.2, 71.0, 68.9, 60.2, 25.3, 14.7, 12.9. SMHR calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NaN}_2\text{O}_6\text{S}$ (MNa^+): 613.2348, trouvée: 613.2348 (0 ppm).

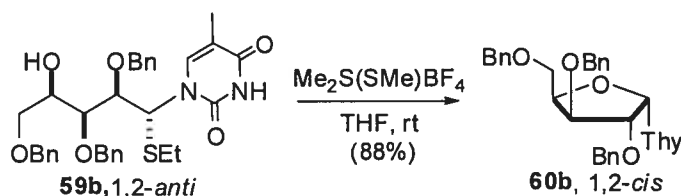
(+)-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Bis-benzyloxy-5-benzyloxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (60a).



À une solution 0.1M de **59a** (70 mg, 0.12 mmol) dans le THF à température ambiante, on ajoute l'activateur de soufre (Me₂S)₂SMeBF₄ (27.9 mg, 0.14 mmol). La réaction est ensuite agitée jusqu'à complétion par CCM (2 heures). Une solution de Na₂S₂O₃ (10%) est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (60 : 40) comme mélange éluant pour donner le nucléoside **60a** (58 mg, 92%) sous forme de mousse blanche.

60a: R_f 0.23 (AcOEt:Hex, 40:60). [α]²⁵_D +24.6 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3178, 3032, 1693. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 14H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.81 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 4.64 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.63 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 4.57 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.86 (dd, 1H, J=4.5Hz, J=9.3Hz), 3.83 (dd, 1H, J=5.4Hz, J=9.4Hz), 1.65 (s, 3H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 150.5, 137.8, 137.3, 136.9, 136.6, 128.7, 128.6, 128.58, 128.3, 128.1, 127.94, 127.88, 127.8, 110.0, 89.3, 84.8, 81.9, 81.2, 73.6, 72.2, 72.1, 67.4, 12.4. SMHR calculée pour C₃₁H₃₂NaN₂O₆ (MNa⁺): 551.2158, trouvée: 551.2151 (-1.3 ppm).

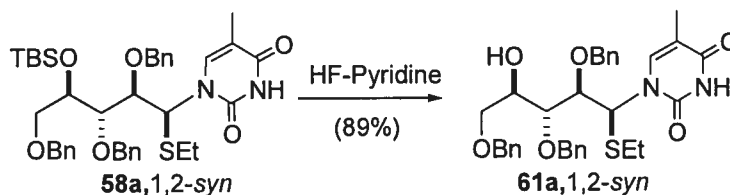
(-)-1-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Bis-benzyloxy-5-benzyloxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (60b).



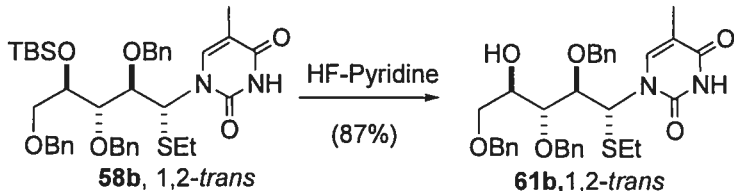
La cyclisation de **59b** (33 mg, 0.056 mmol) par la même procédure décrite pour générer **60a** permet l'obtention de **60b** (26.1 mg, 88%) sous forme de mousse blanche après une purification par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (50 : 50) comme mélange éluant.

60b: R_f 0.29 (AcOEt:Hex, 50:50). $[\alpha]_D^{25}$ -77.1 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3184, 1691. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.39-7.21 (m, 14H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.29 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 4.65-4.50 (m, 4H), 4.41 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, système AB), 4.40 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, AB sytem), 4.34 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, système AB), 4.17 (dd, 1H, $J=1.3$ Hz, $J=3.8$ Hz), 4.01 (dd, 1H, $J=1.0$ Hz, $J=3.7$ Hz), 3.75 (dd, 1H, $J=6.5$ Hz, $J=10.1$ Hz), 3.70 (dd, 1H, $J=5.2$ Hz, $J=10.1$ Hz), 1.88 (d, 3H, $J=1.2$ Hz). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 150.3, 137.9, 137.2, 136.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 109.1, 86.2, 81.0, 80.7, 79.9, 73.8, 73.3, 72.5, 68.5, 12.5. SMHR calculée pour C₃₁H₃₃N₂O₆ (MH⁺): 529.2339, trouvée: 529.2319 (-3.7 ppm).

(-)-5-Methyl-1-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris-benzyloxy-1-ethylsulfanyl-4-hydroxypentyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (61a).

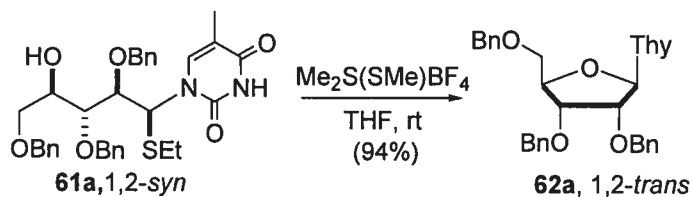


Par une procédure identique à celle employée pour générer **59a**, **61a** (311 mg, 89%) est obtenu sous forme d'huile incolore à partir de **58a** (417 mg, 0.591 mmol) une fois le



128.0, 127.9, 110.1, 81.1, 78.9, 74.2, 73.9, 73.5, 71.2, 70.1, 59.5, 25.4, 14.7, 12.6.
SMHR calculée pour $C_{33}H_{38}N_2O_6SNa$ (MNa^+): 613.2348, trouvée: 613.2367 (3.1 ppm).

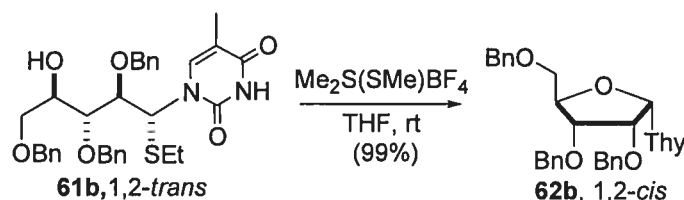
(+)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Bis-benzyloxy-5-benzyloxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (62a).



Par une procédure identique à celle employée pour générer **60a**, **62a** (59 mg, 94%) est obtenu sous forme d'huile incolore à partir de **61a** (70 mg, 0.12 mmol) une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (60:40) comme mélange éluant.

62a: R_f 0.19 (40:60, AcOEt:Hex). $[\alpha]_D^{25} +63.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3177, 1691. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.55-7.52 (bp, 1H), 7.39-7.24 (m, 13H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.06 (d, 1H, $J=2.7Hz$), 4.77 (s, 2H), 4.61-4.46 (m, 3H), 4.40-4.31 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H, $J=5.2Hz$, $J=7.1Hz$), 3.97 (dd, 1H, $J=2.8Hz$, $J=4.8Hz$), 3.93 (dd, 1H, $J=2.0Hz$, $J=11.0Hz$), 3.66 (dd, 1H, $J=1.8Hz$, $J=11.0Hz$), 1.38 (d, 3H, $J=1.0Hz$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 164.2, 150.4, 137.51, 137.45, 135.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.8, 110.4, 88.2, 81.4, 79.0, 74.6, 73.7, 72.3, 71.8, 68.3, 12.0. SMHR calculée pour $C_{31}H_{33}N_2O_6$ (MH^+): 529.2339, trouvée: 529.2332 (-1.2 ppm).

(+)-1-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Bis-benzyloxy-5-benzyloxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**62b**).

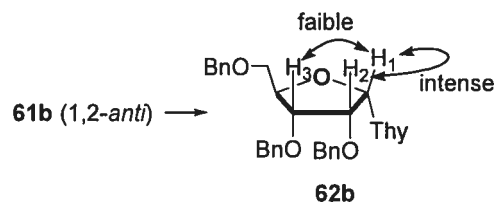
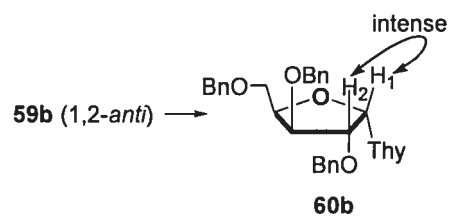
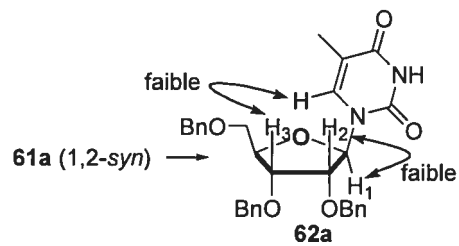
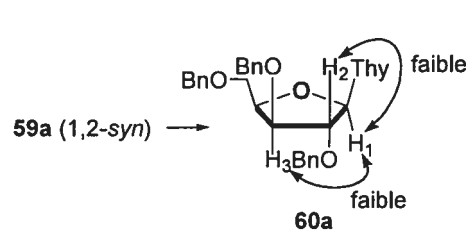


Par une procédure identique à celle employée pour générer **60a**, **62b** (26.7 mg, 99%) est obtenu sous forme d'huile incolore à partir de **61b** (30 mg, 0.051 mmol) une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (50:50) comme mélange éluant.

62b: R_f 0.46 (AcOEt:Hex, 50:50). $[\alpha]_D^{25} +3.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3188, 1689. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.50 (bp, 1H), 7.38-7.24 (m, 14H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.32 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 4.66-4.40 (m, 7H), 4.35 (t, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 4.10 (ta, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.62 (dd, 1H, $J=3.0\text{Hz}$, $J=10.7\text{Hz}$), 3.50 (dd, 1H, $J=3.6\text{Hz}$, $J=10.8\text{Hz}$), 1.78 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 150.8, 138.6, 137.7, 137.4, 137.1, 128.7, 128.6, 128.25, 128.21, 128.1, 128.0, 127.8, 109.3, 84.8, 81.8, 78.1, 77.1, 74.0, 73.7, 73.2, 69.8, 12.4. SMHR calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ (MH^+): 529.2339, trouvée: 529.2335 (-0.6 ppm).

L'étude NOESY-2D détaillée ci-dessous (page suivante) suggère une relation 1,2-*trans* pour **60a** et **62a** et une relation 1,2-*cis* pour **60b** et **62b**. De plus, les déplacements chimiques des H1 en RMN concordent avec les corrélations déjà rapportées dans notre laboratoire.ⁱⁱⁱ Cette étude permet également de confirmer la stéréochimie en C1-C2 des précurseurs de la cyclisation $\text{C4}' \rightarrow \text{C1}'$, en considérant que ce mode de cyclisation procède par un déplacement de type $\text{S}_{\text{N}}2$ en position C1'.

ⁱⁱⁱ Mémoire de Maitrise de Marc Gagnon, Université de Montréal, 2002.



Partie expérimentale : Chapitre 2

Procédure générale 2-A :

À une solution de dithioacétal (1 équiv.) dans le CH_2Cl_2 (0.2 M) à 0°C sous atmosphère d'azote, on ajoute dans l'ordre la thymine silylée (en solution 0.95M dans CH_2Cl_2 , 3.0 équiv.) et le $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{SMeBF}_4$ (2.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité quelques minutes à 0°C pour ensuite être porté et agité à la température de la pièce jusqu'à complétion (jugée par CCM). Une solution saturée en NaHCO_3 est alors versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

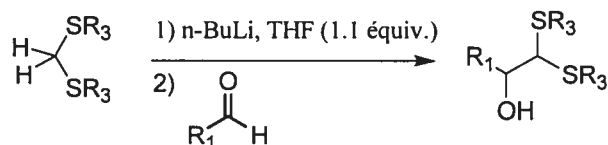
Procédure générale 2-B:

À une solution de dithioacétal (1 équiv.) dans le THF (0.2 M) à 0°C sous atmosphère d'azote, on ajoute dans l'ordre la thymine silylée (en solution 0.95M dans CH_2Cl_2 , 3.0 équiv.) et I_2 (2.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité quelques minutes à 0°C pour ensuite être porté et agité à la température de la pièce jusqu'à complétion (jugée par CCM). Une solution de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%) est alors versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

Procédure générale 2-C:

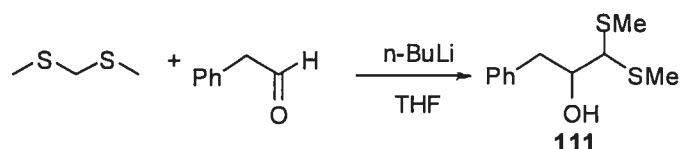
Similaire à 2-B, mais avec 2.0 équiv. de thymine silylée et on agite à 0°C .

Tableau 7 : Synthèse des α -hydroxydithioacétals



110 ($\text{R}_3 = \text{Me}$, $\text{R}_1 = \text{Ph}$): rapporté dans la littérature^{iv}.

(\pm)-1,1-bis(methylthio)-3-phenylpropan-2-ol (111).

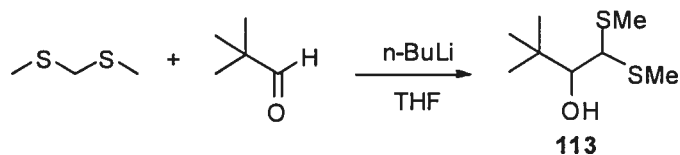


Par une procédure identique à celle employée pour générer **113**, **111** (45%) est obtenu sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (10:90) comme mélange éluant.

111: R_f 0.23 (AcOEt : Hex, 10 : 90). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.21 (m, 5H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.58 (d, 1H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.20 (dd, 1H, $J=4.2\text{Hz}$, $J=13.8\text{Hz}$), 2.89 (dd, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, $J=13.8\text{Hz}$), 2.78 (bp, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 129.6, 128.4, 126.6, 72.8, 61.1, 40.2, 14.7, 12.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{OS}_2\text{Na}$: 251.0540, trouvée : 251.0533 (-2.9 ppm).

112 : Rapporté dans la littérature.^v

(\pm)-3,3-dimethyl-1,1-bis(methylthio)butan-2-ol (113).



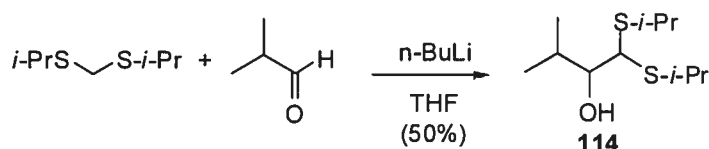
^{iv} Russell, O. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 764.

^v Guindon, Y.; Gagnon, M.; Thumin, I.; Chapdelaine, D.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 241-244.

113 : À une solution de bis(méthylthio)méthane (1.11 ml, 10.3 mmol) dans du THF (0.2 M) à -78°C, on ajoute le n-BuLi (8.71 ml d'une solution 1.3M, 11.3 mmol). Après avoir agité 5 minutes à -78°C, le mélange réactionnel est porté 30 min. à 0°C. Le mélange est de nouveau refroidi à -78°C et additionné de 2,2-diméthylpropionaldéhyde (1.34 ml, 12.3 mmol). On agite 2-3 heures ou jusqu'à la complétion de la réaction (évaluée par CCM). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH₄Cl). Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (5 : 95) comme mélange éluant pour donner le l'alcool **113** (0.958 g, 48%) sous forme d'huile incolore.

113 : R_f 0.52 (AcOEt : Hex, 20 : 80), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (d, 1H, J=3.7Hz), 3.41 (dd, 1H, J=4.0Hz, J=5.3Hz), 2.74 (dd, 1H, J=1.4Hz, J=5.4Hz), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.01 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 80.4, 58.5, 35.8, 26.5, 15.0, 14.1. SMHR calculée pour C₈H₁₈S₂Na : 217.0697, trouvée : 217.0695 (-0.6 ppm).

(±)-1,1-bis(isopropylthio)-3-methylbutan-2-ol (114).

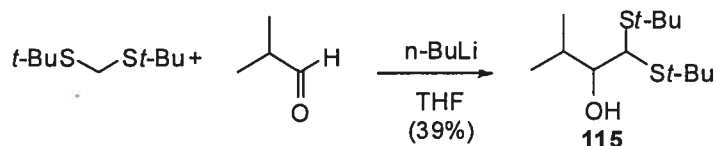


Par une procédure identique à celle employée pour générer **113**, **114** (230mg, 50%) est obtenu sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (10:90) comme mélange éluant.

114 : R_f 0.47 (AcOEt : Hex, 10 : 90). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3494. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (d, 1H, J=5.4Hz), 3.49 (sa, 1H), 3.37 (dd, 1H, J=5.5Hz, J=6.2Hz), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 12H), 0.99 (d, 3H, J=4.9Hz), 0.98 (d,

3H, $J=5.1\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 77.0, 54.9, 34.7, 34.5, 30.3, 24.0, 23.8, 23.3, 19.5, 17.3.

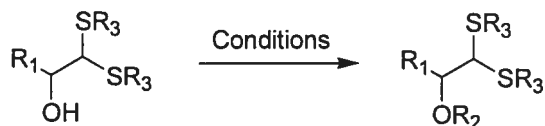
(\pm)-1,1-bis(*tert*-butylthio)-3-methylbutan-2-ol (115).



Par une procédure identique à celle employée pour générer **113**, **115** (106 mg, 39%) est obtenu sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (10:90) comme mélange éluant.

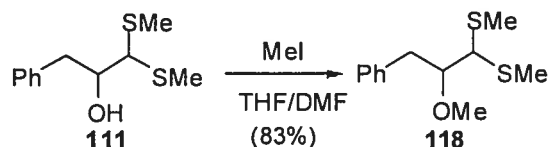
115 : R_f 0.6 ($\text{AcOEt} : \text{Hex}$, 10 : 90). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3485. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.25 (d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 3.44 (td, 1H, $J=3.0\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$), 2.92 (d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.03 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$), 0.96 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 79.8, 52.0, 45.5, 43.9, 32.0, 31.8, 30.2, 19.3, 19.2. SM (EI, MAB) : m/z 265.0747 (7, $\text{M}+\text{H}$), 255.0716 (16), 253.0752 (100), 250.1565 (11).

Tableau 8 : Synthèse des α -alkoxy-dithioacétals



117 ($\text{R}_3 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_1 = \text{Ph}$): rapporté dans la littérature^{iv}

(±)-(2-methoxy-3-phenylpropane-1,1-diyl)bis(methylsulfane) (118).

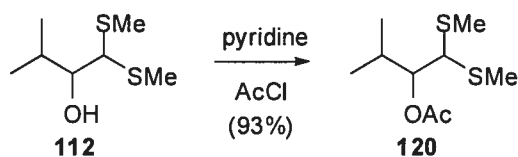


Par une procédure identique à celle employée pour générer **125**, **118** (1.5 g, 83%) est obtenu à partir de **111** (1.71 g, 7.52 mmol) sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (5:95) comme mélange éluant.

118 : R_f 0.46 (AcOEt : Hex, 10 : 90). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.18 (m, 5H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.62 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 3.34 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, $J=5.8\text{Hz}$, $J=13.6\text{Hz}$, système AB), 2.99 (dd, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, $J=13.7\text{Hz}$, système AB), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 129.5, 128.4, 126.3, 86.6, 58.7, 58.0, 38.167, 14.7, 14.4. SMHR calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{OS}_2\text{Na}$: 265.0697, trouvée : 265.0691 (-2.3 ppm).

119 : rapporté dans la littérature^v

(±)-3-methyl-1,1-bis(methylthio)butan-2-yl acetate (120).

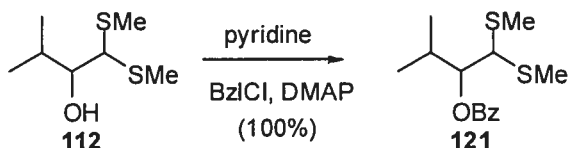


À une solution d'alcool **112** (0.510 g, 2.82 mmol) dans CH_2Cl_2 (0.2 M) à 0 °C, on ajoute la pyridine (0.29 ml, 3.6 mmol) puis le chlorure d'acétyle (0.256, 3.6 mmol). La solution est agitée 1 heure à 0°C et 1 heure à la température de la pièce jusqu'à complétion (jugée par CCM). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH_4Cl). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a

été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (5 : 95) comme mélange éluant pour donner le dithioacétal **120** (0.587g, 93%) sous forme d'huile.

120 : R_f 0.45 (acétate d'éthyle : hexane, 5 : 95). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 1742. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4.98 (dd, 1H, $J=5.7\text{Hz}$, $J=6.9\text{Hz}$), 3.78 (d, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.95 (d, 3H, $J=4.5\text{Hz}$), 0.94 (d, 3H, $J=4.4\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 77.5, 56.9, 30.1, 21.0, 19.8, 16.6, 14.1, 13.0. SMHR calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$: 222.0748, trouvée : 222.0748 (0.3 ppm). Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$: C 48.61, H 8.16; mesurée: C 48.88, H 8.20. .

(±)-3-methyl-1,1-bis(methylthio)butan-2-yl benzoate (121):

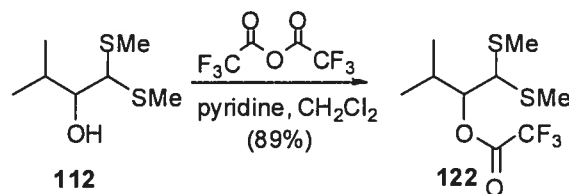


À une solution de dithioacétal **112** (0.546 g, 3.03 mmol) dans la pyridine (0.2 M) à 0°C, on ajoute dans l'ordre le BzCl (0.703 ml, 6.05 mmol) puis la DMAP (0.033g, 0.30 mmol). La solution est agitée 12 heures à température ambiante (jusqu'à complétion par CCM). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH_4Cl). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (5 : 95) comme mélange éluant pour donner **121** (0.86g, 100%) sous forme d'huile.

121 : R_f 0.2 (AcOEt : Hex, 5 : 95). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 1724. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 5.24 (dd, 1H, $J=5.8\text{Hz}$, $J=6.6\text{Hz}$), 3.91 (d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.4 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.00 (ta, 6H, $J=6.76\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 90.8, 62.0, 52.4, 35.2, 35.1, 31.6, 23.9,

23.7, 23.6, 23.5, 20.3, 17.9. SMHR calculée pour $C_{14}H_{20}O_2S_2$: 284.0896, trouvée : 284.0900 (-1.5 ppm).

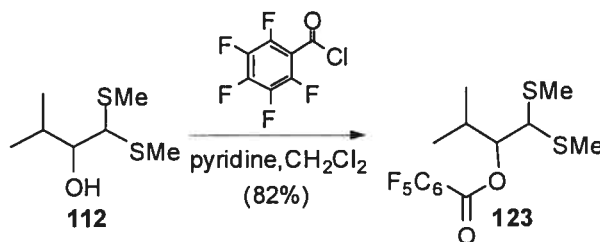
(±)-3-methyl-1,1-bis(methylthio)butan-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (122).



À une solution de dithioacétal **112** (1.00 g, 5.54 mmol) dans CH_2Cl_2 (0.2 M) à -40°C , on ajoute dans l'ordre la pyridine (0.673 ml, 8.32 mmol) et l'anhydride trifluoroacétique (0.783 ml, 5.54 mmol). La solution est agitée 2 heures à -40°C jusqu'à complétion (jugée par CCM). Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite et coévaporé deux fois au benzène (attention le produit est volatil). Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (5 : 95) comme mélange éluant pour donner **122** (1.35g, 89%) sous forme de liquide incolore.

122 : R_f 0.58 (AcOEt : Hex, 20 : 80). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 1787. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$), 3.81 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.40 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 0.97 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 157.1 (m), 115.0 (q), 113.5, 82.3, 55.8, 30.1, 19.5, 15.9, 14.1, 12.4. SMHR calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}_2$: 276.0472, trouvée : 276.0466 (-2.4 ppm). Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C 39.12, H 5.47; trouvée: C 38.83, H 5.31.

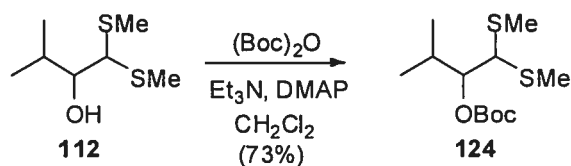
(±)-3-methyl-1,1-bis(methylthio)butan-2-yl 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoate (123).



À une solution de dithioacétal **112** (0,404 g, 2.23 mmol) dans CH₂Cl₂ (0.2 M) à -40°C, on ajoute dans l'ordre la pyridine (0.543 ml, 6.71 mmol) et le chlorure de pentafluorobenzoyle (0.387 ml, 2.68 mmol). La solution est agitée 8 heures à -40°C jusqu'à complétion (jugée par CCM). Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite et coévaporé deux fois au benzène. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec éther : Hex (10 : 90) comme mélange éluant pour donner **123** (0.69g, 82%) sous forme d'huile.

123 : R_f 0.62 (AcOEt : Hex, 20 : 80). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 1742. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.22 (dd, 1H, J=4.8, J=8.1Hz), 3.81 (d, 1H, J=7.7Hz), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.02 (d, 3H, J=6.9Hz), 1.00 (d, 3H, J=6.7Hz). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 146.9, 144.6, 144.3, 142.1, 139.2, 136.6, 80.0, 56.5, 30.0, 19.8, 15.9, 14.1, 12.5. SMHR calculée pour C₁₄H₁₅F₅O₂S₂ : 374.0437, trouvée : 374.0435 (-0.3 ppm). Anal. Calc. pour C₁₄H₁₅F₅O₂S₂ : C 44.91, H 4.04, S 17.13; trouvée : C 44.82, H 4.27, S 17.34.

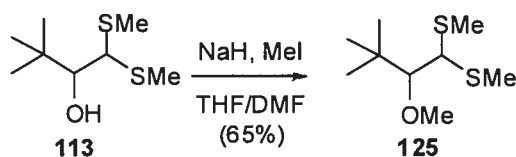
(±)-*tert*-butyl 3-methyl-1,1-bis(methylthio)butan-2-yl carbonate (**124**):



À une solution de dithioacétal **112** (0.500 g, 2.77 mmol) dans CH₂Cl₂ (0.2M) à 0°C, on ajoute dans l'ordre le (Boc)₂O (3.03 g, 13.9 mmol), puis la Et₃N (3.87 ml, 13.9 mmol) et la DMAP (0.403 g, 3.3 mmol). La solution est agitée 20 heures à température ambiante (jusqu'à complétion par CCM). Une solution d'acide citrique 5% est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (10 : 90) un comme mélange éluant pour donner le carbonate **124** (0.570g, 73%) sous forme d'huile.

124 : R_f 0.56 (AcOEt : Hex, 15 : 85). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 1741. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 4.70 (dd, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$), 3.78 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 0.95 (t, 6H, $J=6.8\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 82.0, 80.6, 56.8, 30.1, 28.0, 27.9, 19.7, 16.2, 13.7, 13.0. SMHR calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 280.1167, trouvée : 280.1168 (0.4 ppm). Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}_2$: C 51.39, H 8.63; mesurée: C 51.50, H 8.87.

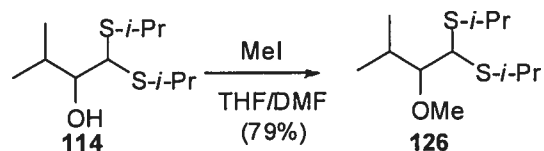
(±)-(2-methoxy-3,3-dimethylbutane-1,1-diyl)bis(methylsulfane) (125).



À une solution 0.2 M d'alcool **113** (0.474 g, 2.44 mmol) dans un mélange DMF : THF 15 : 85 à température ambiante, on ajoute le NaH (0.088g, 3.66 mmol). Après avoir agité la solution 20 minutes, le MeI est additionné (0.305 ml, 4.88 mmol). La solution est agitée jusqu'à complétion de la réaction (jugée par CCM, environ 2 à 3 heures). Une solution est versée dans le mélange réactionnel (NH_4Cl). Après avoir extrait trois fois la phase aqueuse avec un mélange éther : Hex (50 :50), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (5 : 95) comme mélange éluant pour donner **125** (0.334 g, 65%) sous forme d'huile.

125 : R_f 0.55 (AcOEt : Hex, 5 : 95). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 3.54 (s, 3H), 3.17 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 0.98 (s, 9H) ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 93.0, 62.2, 57.5, 36.8, 26.6, 15.0, 14.6. SMHR calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{OS}_2\text{Na}$: 231.0853, trouvée : 231.0860 (2.7 ppm).

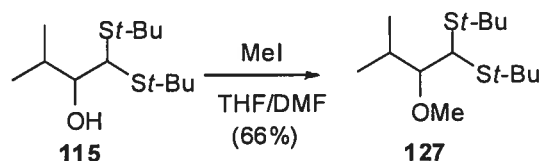
(±)-(2-methoxy-3-methylbutane-1,1-diyl)bis(isopropylsulfane) (126).



Par une procédure identique à celle employée pour générer **125**, **126** (158mg, 79%) est obtenu à partir de **114** (189 mg, 0.8 mmol) sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec CH₂Cl₂:Hex (10:90) comme mélange éluant.

126 : R_f 0.44 (CH₂Cl₂:Hex, 10 : 90). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (d, 1H, J=4.5Hz), 3.54 (s, 3H), 3.20-3.03 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H, J=4.6Hz, J=6.6Hz), 2.08 (qd, 1H, J=6.7Hz, J=13.4Hz), 1.29-1.18 (m, 12H), 0.95-0.87 (m, 6H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 90.6, 61.9, 52.2 35.0, 35.0, 31.5, 23.8, 23.6, 23.4, 23.4, 20.1, 17.8. SMHR calculée pour C₁₂H₂₆OS₂Na : 273.1323, trouvée : 273.1327 (1.4 ppm).

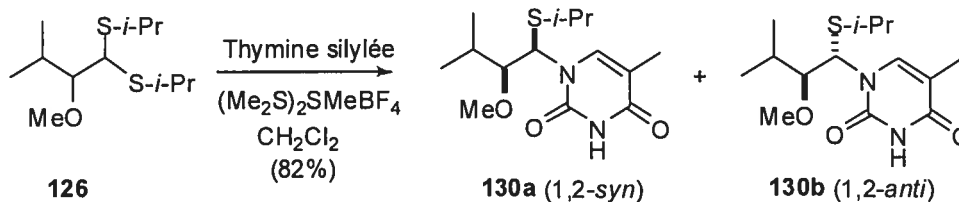
(±)-(2-methoxy-3-methylbutane-1,1-diyl)bis(*tert*-butylsulfane) 127.



Par une procédure identique à celle employée pour générer **125**, **127** (334mg 66%) est obtenu à partir de **115** (478 mg, 2.44 mmol) sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec CH₂Cl₂:Hex (10:90) comme mélange éluant.

127 : R_f 0.59 (AcOEt: Hex, 10 : 90). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (d, 1H, J=1.8Hz), 3.64 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H, J=1.7Hz, J=8.8Hz), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.01 (d, 3H, J=6.7Hz), 0.99 (d, 3H, J=6.8Hz). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 92.6, 92.5, 62.14, 62.06, 48.9, 45.3, 43.7, 32.0, 31.7, 20.4, 19.5. SMHR calculée pour C₁₄H₃₀OS₂ : 278.1738, trouvée : 278.1732 (-2.0 ppm).

(±)-1-((1,2-*syn*)-1-(isopropylthio)-2-methoxy-3-methylbutyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**130a**) et (±)-1-((1,2-*anti*)-1-(isopropylthio)-2-methoxy-3-methylbutyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**130b**).

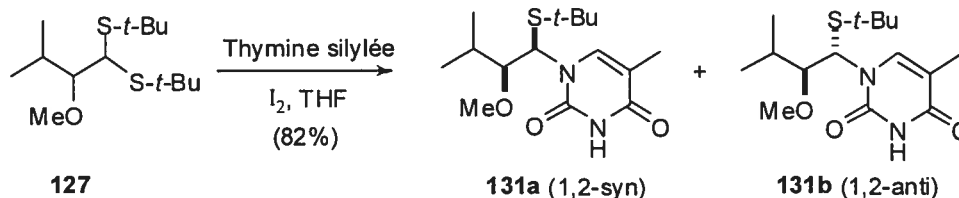


Par la procédure générale 2-A (3 heures d'agitation à tp), **130a** et **130b** (82%; *rd* **130a:130b**, 9:1) sont obtenus à partir de **126** (100 mg, 0.4 mmol) sous forme de mousse blanche une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (20 : 80) comme mélange éluant.

130a : (isolé avec 10% de **130b**) : R_f 0.35 (AcOEt : Hex, 40 : 60). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.87 (d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$), 3.32 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, $J=2.8\text{Hz}$, $J=8.7\text{Hz}$), 2.81-2.78 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.20 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.01 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$), 1.00 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 151.0, 138.7, 110.4, 90.6, 62.0, 61.7, 34.9, 32.2, 23.5, 23.2, 19.0, 18.9, 12.7. SMHR calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ 301.1586, trouvée 301.1581 (-1.7 ppm).

130b : R_f 0.4 (AcOEt : Hex, 40 : 60). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.97 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 3.51 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H, $J=3.7\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$), 2.90 (sept., 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.95 (d, 3H, $J=1.2\text{Hz}$), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.36 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.21 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.99 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$), 0.95 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$).

(±)-1-((1,2-*syn*)-1-(*tert*-butylthio)-2-methoxy-3-methylbutyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**131a**) et (±)-1-((1,2-*anti*)-1-(*tert*-butylthio)-2-methoxy-3-methylbutyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**131b**).

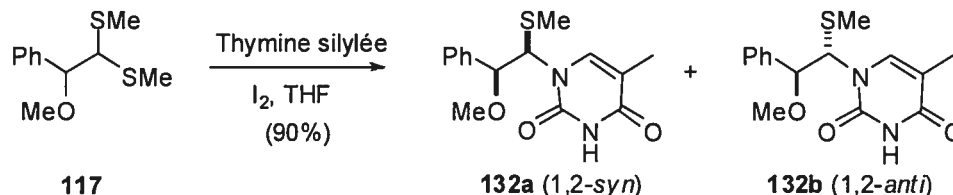


Par la procédure générale 2-B (3 heures d'agitation à tp), **131a** et **131b** (82%; *rd* **131a**:**131b**, 9:1) sont obtenus à partir de **127** (100 mg, 0.359 mmol) sous forme de mousse blanche une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (20 : 80) comme mélange éluant.

131a: R_f 0.39 (AcOEt : Hex, 50 : 50). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3183, 1689. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (bp, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.89 (sa, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.91 (da, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.00 (d, 6H, $J=6.7\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 150.8, 139.2, 109.9, 91.8, 61.8, 61.0, 44.2, 32.3, 31.2, 19.1, 18.8, 12.6. SMHR calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: 314.1664, trouvée: 314.1675 (3.5 ppm).

131b: R_f 0.44 (AcOEt : Hex, 50 : 50). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3158, 1692, 1679. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (bs, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.98 (d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$), 3.50 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 1.95 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.99 (d, 3H, $J=5.7\text{Hz}$), 0.97 (d, 3H, $J=6.1\text{Hz}$). SMHR calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: 314.1664, trouvée: 314.1651 (-4.1 ppm).

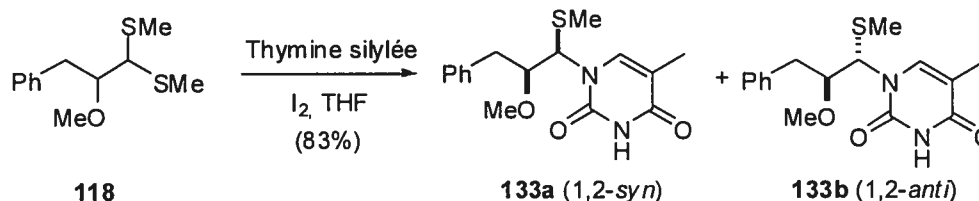
(±)-1-((1,2-*syn*)-2-methoxy-1-(methylthio)-2-phenylethyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**132a**) et (±)-1-((1,2-*anti*)-2-methoxy-1-(methylthio)-2-phenylethyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**132b**).



Par la procédure générale 2-B (4 heures d'agitation à tp), **132a** et **132b** (90%; *rd* **132a**:**132b**, 2.5:1) sont obtenus dans un mélange inséparable à partir de **117** (0.150 g, 0.657 mmol) sous forme de mousse blanche une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (40 : 60) comme mélange éluant.

132a et **132b**: R_f 0.17 (AcOEt : Hex, 40 : 60). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (m, 1H, isomère **a**), 8.17 (s, 1H, isomère **b**), 7.71 (s, 1H, isomère **a**), 7.44-7.17 (m, 5H, isomère **a** et **b**), 5.90 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, isomère **b**), 5.78 (d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$, isomère **a**), 4.56 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, isomère **b**), 4.46 (d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$, isomère **a**), 3.30 (s, 3H, isomère **a**), 3.29 (s, 3H, isomère **b**), 2.08-2.03 (m, 3H, isomère **b**), 1.98 (s, 3H, isomère **b**), 1.96 (s, 3H, isomère **a**), 1.92 (s, 3H, isomère **a**). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 164.2, 151.5, 151.4, 138.0, 137.7, 136.6, 136.5, 128.7, 128.6, 128.5, 127.1, 126.8, 110.7, 110.6, 85.5, 84.9, 67.1, 65.3, 57.8, 57.7, 14.1, 12.7, 12.6. SMHR calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 307.1116, trouvée : 307.1107 (-3.1 ppm).

(±)-1-((1,2-*syn*)-2-methoxy-1-(methylthio)-3-phenylpropyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **133a** et 1-((1,2-*anti*)-2-methoxy-1-(methylthio)-3-phenylpropyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **133b**.

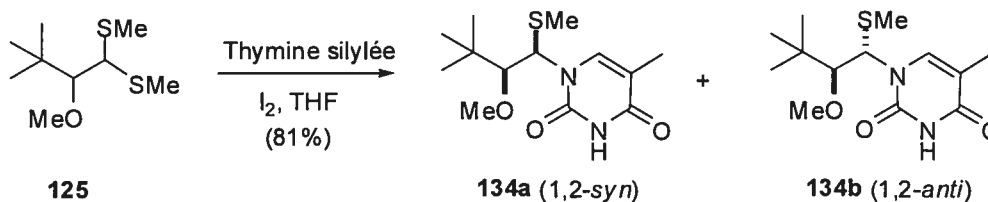


Par la procédure générale 2-B (4 heures d'agitation à tp), **133a** et **133b** (83%; *rd* **133a:133b**, 2.2:1) sont obtenus à partir de **118** (0.100 g, 0.413 mmol) sous forme de mousse blanche une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (30 : 70) comme mélange éluant.

133a (isolé avec 9% de **133b**) : R_f 0.10 (AcOEt : Hex, 40 : 60). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (bp, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 5.55 (d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$), 3.64 (dt, 1H, $J=3.0\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$), 3.25 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, $J=6.7\text{Hz}$, $J=13.7\text{Hz}$, système AB), 2.88 (dd, 1H, $J=7.4\text{Hz}$, $J=13.7\text{Hz}$, système AB), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 151.3, 138.0, 136.9, 110.5, 85.1, 65.2, 58.9, 38.5, 14.1, 12.7. SMHR calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{SNa}$: 343.1092, trouvée : 343.1087 (-1.6 ppm).

133b : R_f 0.14 (AcOEt : Hex, 40 : 60). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34-7.15 (m, 5H), 5.79 (d, 1H, $J=3.8\text{Hz}$), 3.77 (td, 1H, $J=4.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$), 3.26 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, $J=14.1\text{Hz}$, système AB), 2.68 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, $J=14.1\text{Hz}$, système AB), 2.06 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 151.8, 138.5, 137.1, 129.5, 128.6, 126.8, 111.1, 85.1, 64.5, 60.3, 38.4, 14.1, 12.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{SNa}$: 343.1092, trouvée : 343.1093 (0.8 ppm).

(\pm)-1-((1,2-*syn*)-2-methoxy-3,3-dimethyl-1-(methylthio)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**134a**) et (\pm)-1-((1,2-*anti*)-2-methoxy-3,3-dimethyl-1-(methylthio)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**134b**).



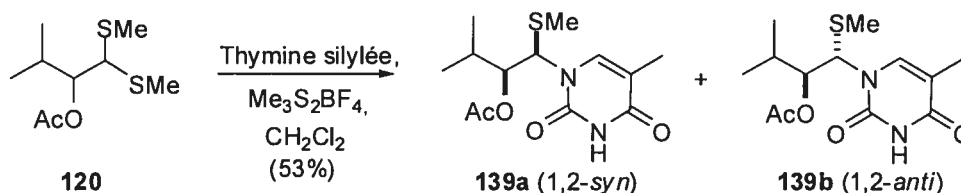
Par la procédure générale 2-B (2 heures d'agitation à tp), **134a** et **134b** (100 mg, 81%, *rd* **134a:134b**, > 20:1) sont obtenus dans une mélange inséparable à partir de **125** (0.100 mg, 0.48 mmol) sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par

chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (40 : 60) comme mélange éluant.

134a: R_f 0.3 (AcOEt : Hex, 40 : 60). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (bp, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.79 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 3.46 (s, 3H), 3.03 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 111.4, 92.7, 65.1, 63.1, 36.7, 26.9, 13.8, 12.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 287.1429, trouvée: 287.1426 (-1.2 ppm).

134b: 6.02 (bp, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$)

(\pm)-(1,2-*syn*)-3-méthyl-1-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-1-(méthylthio) butan-2-yl acetate (**139a**) et (\pm)-(1,2-*anti*)-3-méthyl-1-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-1-(méthylthio)butan-2-yl acetate (**139b**).

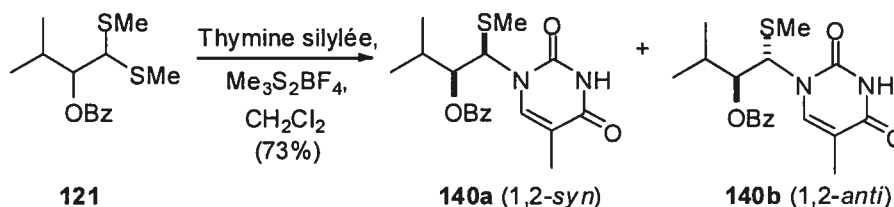


Par la procédure générale 2-A (4 heures d'agitation à tp), **139a** et **139b** (53%; *rd* **139a**:**139b**, 4.4:1) sont obtenus en mélange inséparable à partir de **120** (0.100 g, 0.449 mmol) sous forme de solide blanc une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (40 : 60) comme mélange éluant.

139a et **139b** (*rd* 4.4 :1) : P_{fus} 158-162 °C. R_f 0.1 (AcOEt : Hex, 30 : 70). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3181, 1745, 1695, 1665. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69-8.51 (bp, 1H, isomère **a**), 8.51-8.38 (bp, 1H, isomère **b**), 7.55 (s, 1H, isomère **b**), 7.47 (s, 1H, isomère **a**), 5.92 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, isomère **b**) 5.84 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$, isomère **a**), 5.06 (dd, 1H, $J=5.6\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, isomère **b**), 4.97 (dd, 1H, $J=5.3\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, isomère **a**), 2.080 (s, 3H, isomère **a**), 2.078 (s, 3H, isomère **b**), 2.07 (s, 3H, isomère **b**), 2.04 (s, 3H, isomère

a), 1.96 (d, 3H, J=1.2Hz, isomère b), 1.95 (d, 3H, J=1.3Hz, isomère a), 1.02 (d, 3H, J=6.8Hz, isomère a), 0.97 (d, 3H, J=1.4Hz, isomère b), 0.95 (d, 3H, J=1.5Hz, isomère b), 0.91 (d, 1H, J=6.7Hz, isomère a). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 170.2, 163.9, 151.9, 151.4, 137.2, 136.3, 111.9, 111.7, 78.1, 77.5, 63.9, 61.8, 35.6, 30.3, 30.0, 20.83, 20.77, 19.5, 19.1, 17.9, 17.7, 16.9, 16.8, 14.1, 13.9, 13.0, 12.9. SMHR calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 315.1144, trouvée : 315.1144 (0 ppm).

(±)-(1,2-*syn*)-3-méthyl-1-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-1-(méthylthio)butan-2-yl benzoate (**140a**) et (±)-(1,2-*anti*)-3-méthyl-1-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-1-(méthylthio)butan-2-yl benzoate (**140b**).

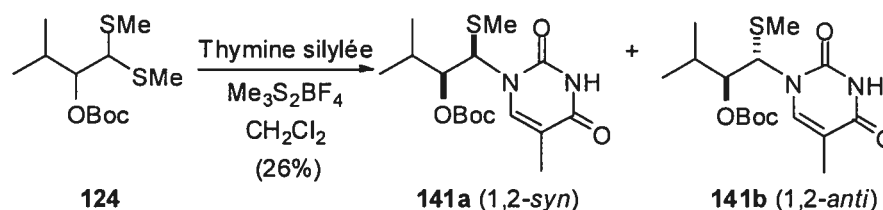


Par la procédure générale 2-A (2 heures d'agitation à tp), **140a** et **140b** (73%; rd **140a**:**140b**, 3.2:1) sont obtenus en mélange inséparable à partir de **121** (0.100 g, 0.352 mmol) sous forme de solide blanc une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (40 : 60) comme mélange éluant.

140a et **140b** (rd 3.2 : 1) : P_{fus} 180-184 °C. R_f 0.1 (AcOEt : Hex, 30 : 70), IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3432, 1651. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8.58 (bp, 1H, isomère a), 8.37 (bp, 1H, isomère b), 8.07-8.03 (m, 2H, isomère a), 8.00-7.96 (m, 2H, isomère b), 7.47-7.43 (m, 3H, isomère a et b), 6.06 (d, 1H, J=7.3Hz, isomère b), 5.97 (d, 1H, J=4.3Hz, isomère a), 5.30 (dd, 1H, J=5.4Hz, J=7.2Hz, isomère b), 5.21 (dd, 1H, J=4.3Hz, J=8.0Hz, isomère a), 2.19-2.10 (m, 1H, isomère a), 2.09 (d, 3H, J=0.5Hz, isomère b), 2.05 (d, 1H, J=0.4Hz, isomère a), 1.93 (s, 3H, isomère b), 1.58 (s, 3H), 1.12 (d, 3H, J=6.7Hz, isomère a), 1.06 (d, 1H, J=6.7Hz, isomère b), 1.03 (d, 3H, J=6.8Hz, isomère b), 0.99 (d, 1H, J=6.7Hz, isomère a). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 163.9, 151.4, 137.2, 136.5, 133.83, 133.79, 130.0, 129.9, 129.3, 129.2, 128.9, 111.7, 111.6, 79.2, 78.0, 77.0,

64.4, 62.0, 30.8, 30.4, 19.7, 19.0, 18.2, 16.8, 14.1, 12.9, 12.4. SMHR calculée pour $C_{18}H_{22}O_4S_1$ 362.1300, trouvée: 362.1310 (2.7 ppm).

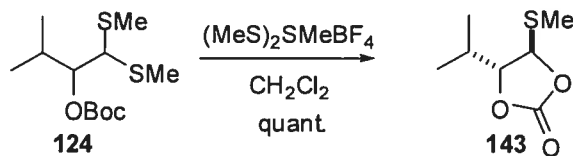
(±)-*tert*-butyl (2,3-*syn*)-3-méthyl-1-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-1-(méthylthio)butan-2-yl carbonate (141a) et (±)-*tert*-butyl (2,3-*anti*)-3-méthyl-1-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-1-(méthylthio)butan-2-yl carbonate (141b).



Par la procédure générale 2-A (2 heures d'agitation à tp), **141a** et **141b** (26%; *rd* **141a:141b**, 3.8:1) sont obtenus dans un mélange inséparable à partir de **124** (0.105 g, 0.374 mmol) sous forme de solide blanc une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (40 : 60) comme mélange éluant.

141a et **141b** (*rd* 3.8:1): R_f 0.21 (CH_2Cl_2 :Hex, 50 : 50). P_{fus} 150-154 °C. IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3184, 1744, 1693. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8.20-7.97 (bp, 1H, isomère **a**), 7.67 (s, 1H, isomère **a**) 7.50 (s, 1H, isomère **b**), 5.94 (d, 1H, $J=6.3\text{Hz}$, isomère **b**), 5.83 (bp, 1H, isomère **a**), 4.79 (ta, 1H, $J=6.5\text{Hz}$, isomère **b**), 4.69 (dd, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$, isomère **a**), 2.09 (s, 3H, isomère **b**), 2.05 (s, 3H, isomère **a**), 1.96 (s, 3H, isomère **b**), 1.94 (s, 1H, isomère **a**), 1.44 (s, 9H, isomère **a** et **b**), 1.06 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, isomère **a**), 1.00 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$, isomère **b**), 0.98 (d, 3H, $J=4.2\text{Hz}$, isomère **b**), 0.94 (d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$, isomère **a**). SMHR calculée pour $C_{16}H_{26}N_2O_5S_1$: 358.1562, trouvée: 358.1564 (0.5ppm).

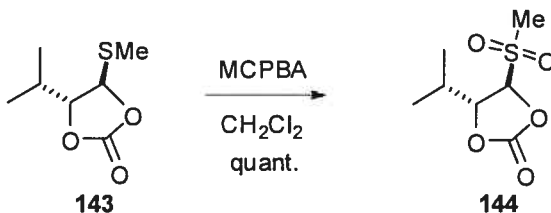
(±)-(4,5-*trans*)-4-isopropyl-5-(methylthio)-1,3-dioxolan-2-one (143).



À une solution de dithioacetal **124** (0.133 g, 0.356 mmol) dans CH_2Cl_2 (0.2 M) à 0°C , on ajoute $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{SMeBF}_4$ (0.074 g, 0.359 mmol). La solution est agitée 60 minutes à 0°C (jusqu'à complétion par CCM). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec $\text{AcOEt} : \text{Hex}$ (30 : 70) comme mélange éluant pour donner le carbonate 4,5-*trans* **143** (0.063g, 100%) sous forme d'huile incolore.

143 : R_f 0.41 ($\text{AcOEt}:\text{Hex}$, 30 : 70). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 1806. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.38 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 4.11 (ta, 1H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.30 (s, 3H), 2.04-1.9 (m, 1H), 1.02 (t, 6H, $J=7.2\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 153.9, 86.2, 85.3, 31.8, 17.3, 17.0, 13.7. SM (ES, MS/MS TOF) : m/z 176.0505 (100, M). Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}_2$: C 47.71, H 6.86; Mesurée: C 47.83, H 7.16 .

(±)-(4,5-*trans*)-4-isopropyl-5-(methylsulfonyl)-1,3-dioxolan-2-one (144).

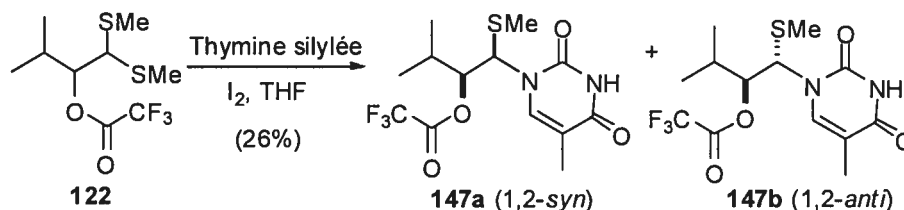


À une solution 0.25 M de carbonate **143** (0.0890 g, 0.505 mmol) dans AcOEt à température ambiante, on ajoute MCPBA (0.217 g, 1.26 mmol). La solution est agitée 4 heures à température ambiante (jusqu'à complétion par CCM). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse

avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant Acétone : CH₂Cl₂ (20 : 80) pour donner la sulfone 4,5-*trans* **144** (0.063g, 100%) sous forme de solide blanc. Cete dernière peut être recristallisée dans un mélange AcOEt : Hexane.

144 : R_f 0.25 (AcOEt:Hex, 70 : 30). P_{fus} 77-78 °C. IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 1820. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1H-RMN (400 MHz) 5.01 (d, 1H, J=3.5Hz), 4.83 (dd, 1H, J=3.6Hz, J=6.2Hz), 3.07 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.06 (t, 6H, J=6.4Hz). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 151.8, 86.7, 79.7, 37.8, 31.9, 16.8, 16.5. SMHR calculée pour C₇H₁₂O₅SNa : 231.0303, trouvée : 231.0313 (4.1ppm).

(±)-(1,2-*syn*)-3-methyl-1-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-1-(methylthio)butan-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**147a**) et (±)-(1,2-*anti*)-3-methyl-1-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-1-(methylthio)butan-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**147b**).

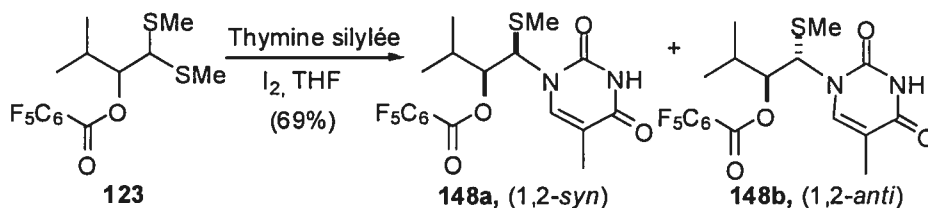


Par la procédure générale 2-B (24 heures d'agitation à tp), **147a** et **147b** (26%; *rd* **147a**:**147b**, 3.5:1) sont obtenus dans un mélange inséparable à partir de **122** (0.074 g, 0.359 mmol) sous forme de solide blanc une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (50 : 50) comme mélange éluant.

147a et **147b** (*rd* 3.5:1) : R_f 0.28 (AcOEt : Hex, 50 : 50). P_{fus} : 164-166 °C. IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3630, 1743. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (bp, 1H, isomère **a**), 8.22 (bp, 1H, isomère **b**), 7.54 (s, 1H, isomère **a**), 7.43 (s, 1H, isomère **b**), 6.05 (d, 1H,

$J=5.6\text{Hz}$, isomère **b**), 5.89 (d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$, isomère **a**), 5.17 (t, 1H, $J=6.3\text{Hz}$, isomère **b**), 5.08 (dd, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$, isomère **a**), 2.19-2.05 (m, 1H, isomère **a**), 2.09-2.00 (m, 1H, isomère **b**), 2.11 (s, 3H, isomère **b**), 2.09 (s, 3H, isomère **a**), 1.96 (s, 3H, isomère **b**), 1.93 (s, 3H, isomère **a**), 1.10 (m, 3H, isomère **a**), 1.04 (m, 3H, isomère **b**), 0.99 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, isomère **b**), 0.95 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, isomère **a**). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 151.2, 136.5, 136.5, 135.6, 112.3, 105.6, 83.5, 83.0, 63.6, 30.4, 30.1, 19.2, 18.7, 17.8, 17.0, 14.4, 14.1, 12.9, 12.6. SMHR calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$: 354.0863, trouvée : 354.0861 (-0.5 ppm).

(±)-(1,2-*syn*)-3-méthyl-1-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-1-(méthylthio)butan-2-yl 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoate **148a** et (±)-(1,2-*anti*)-3-méthyl-1-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-1-(méthylthio)butan-2-yl 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoate (**148a**).

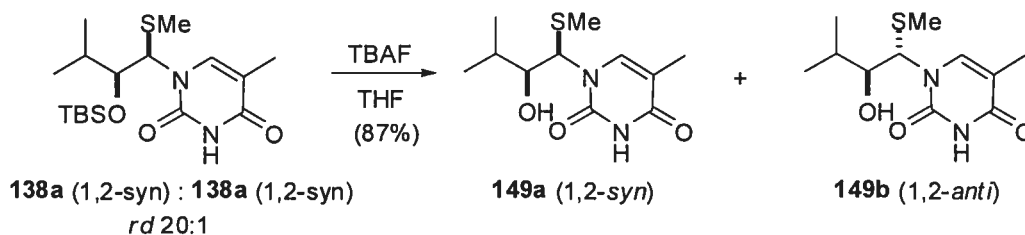


Par la procédure générale 2-B (24 heures d'agitation à tp), **148a** et **148b** (69%; *rd* **148a**:**148b**, 5.4:1) sont obtenus dans un mélange inséparable à partir de **123** (0.100 g, 0.267 mmol) sous forme de solide jaunâtre une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (30 : 70) comme mélange éluant.

148a et **148b** (*rd* 5.4 :1): R_f 0.29 (AcOEt : Hex, 40 : 60). P_{fus} : 170-174 °C. IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3453, 1736, 1694, 1666. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H, isomère **a**), 8.10 (s, 1H, isomère **b**), 7.57 (s, 1H, isomère **a**), 7.49 (s, 1H, isomère **b**), 6.02 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, isomère **b**), 5.90 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, isomère **a**), 5.37 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, $J=8.2\text{Hz}$, isomère **b**), 5.27 (dd, 1H, $J=5.3\text{Hz}$, $J=6.9\text{Hz}$, isomère **a**), 2.19-2.15 (m, 1H, isomère **b**), 2.12 (s, 1H, isomère **b**), 2.10-2.05 (m, 1H, isomère **a**), 2.09-2.03 (m, 1H, isomère **a**),

1.96 (d, 1H, $J=1.1\text{Hz}$, isomère **b**), 1.91 (d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$, isomère **a**), 1.11 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, isomère **a**), 1.04 (d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$, isomère **b**), 1.00 (d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$, isomère **a**). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 163.9, 158.6, 151.8, 146.8, 144.9, 144.2, 142.3, 139.2, 136.5, 135.8, 112.3, 112.1, 107.6, 107.5, 81.2, 80.0, 66.0, 63.7, 61.1, 60.5, 53.6, 41.4, 36.2, 34.8, 31.7, 30.2, 30.0, 29.2, 27.8, 25.4, 22.8, 22.7, 21.2, 20.6, 19.4, 19.1, 18.9, 17.5, 16.3, 15.4, 14.4, 14.3, 14.2, 13.9, 12.7, 12.6, 11.5. SMHR calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ 452.0829, trouvée: 452.0845 (3.6 ppm).

(\pm)-1-((1,2-*syn*)-2-hydroxy-3-methyl-1-(methylthio)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **149a** et (\pm)-1-((1,2-*syn*)-2-hydroxy-3-methyl-1-(methylthio)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **149a**.

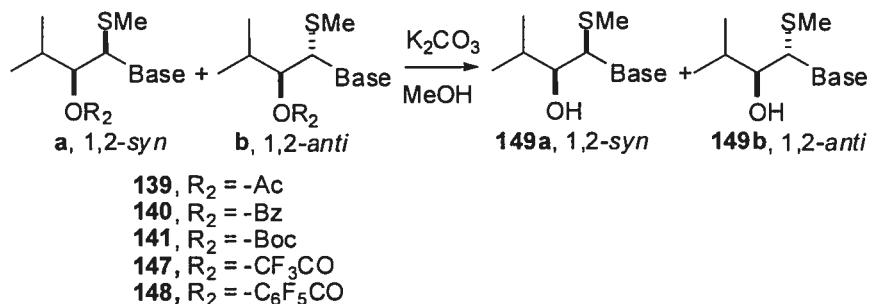


Par la procédure suivie pour générer **179**, on obtient les composés **149a** et **149b** (87%) sous forme de mousse blanche à partir de **138a** et **138b** après la purification du brut réactionnel par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (70:30).

149a : R_f 0.2 (AcOEt : Hex, 70 : 30). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3390, 3149, 1704. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.79 (d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 3.49 (dd, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, $J=6.5\text{Hz}$), 2.10 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.05 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$), 1.01 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CD_3OD) δ 166.3, 153.2, 140.2, 111.0, 79.9, 67.1, 33.3, 19.4, 18.9, 13.7, 12.6. SMHR calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: 258.1038, trouvée : 258.1042 (1.6 ppm).

149b: ^1H NMR (400 MHz) 8.17 (bp, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.80 (d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 3.62 (dd, 1H, $J=5.8\text{Hz}$, $J=12.0\text{Hz}$), 2.11 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.00 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 0.99 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$).

Schéma 29 : Dérivatisation des composés **139**, **140**, **141**, **147**, **148**



Les composés **139**, **140**, **141**, **147** et **148** ont été déprotégés par la procédure générale suivante : À une solution 0.2M de l'acétate ou du benzoate de départ (1.0 équiv.) dans le MeOH à température ambiante, on ajoute le K₂CO₃ (2.0 équiv). La solution est agitée 1-2 heures à température ambiante jusqu'à complétion (jugée par CCM). Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur un coussin de célite et évaporé sous-vide. Les ¹H RMN des mélanges brut obtenus ont ensuite été analysés et comparés avec les spectres de ces mêmes composés générés par la déprotection de **138**.

Partie expérimentale : Chapitre 2 (section 2.6)

Figure 25 : Études modèles – dithioacétals 2,3-*syn* et 2,3-*anti*

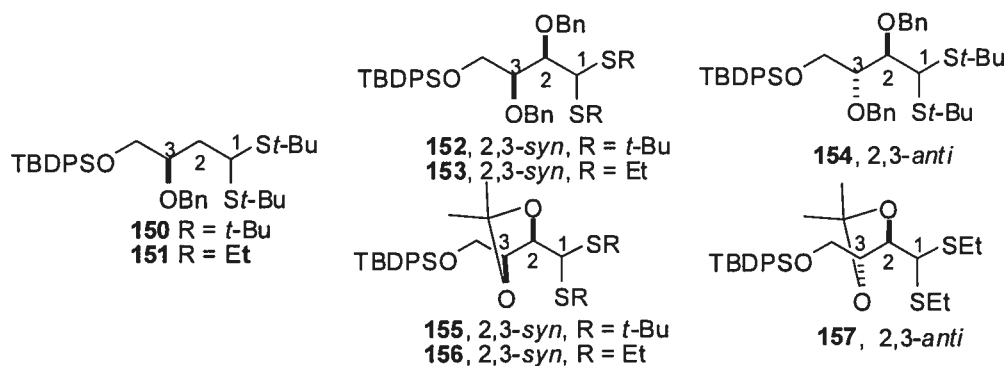
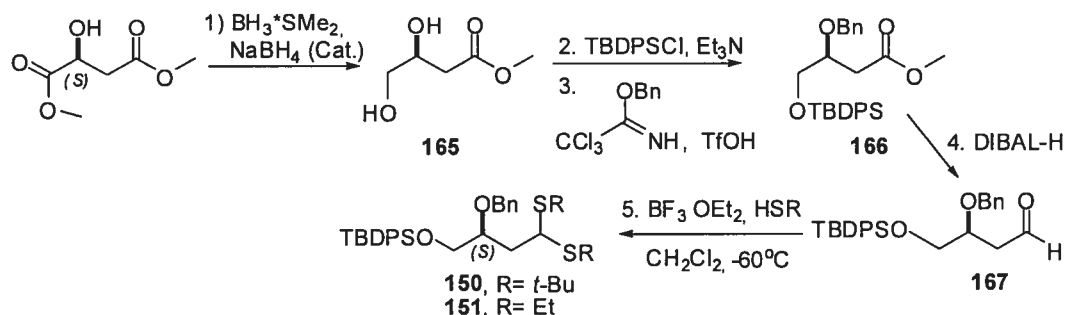
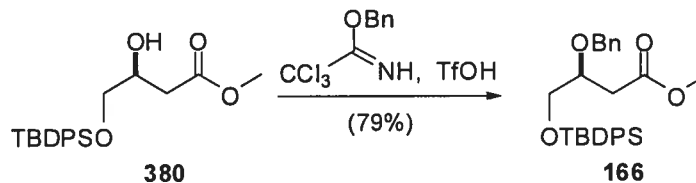


Schéma 33 : Synthèse des dithioacétals **150** et **151**



Les composés **165**^{vi} et **380**^{vii} (précurseur de **166**) sont connus.

(-)-(S)-methyl 3-(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)butanoate (**166**).



^{vi} a) Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4067. b) Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem Lett.* **1984**, 1389.

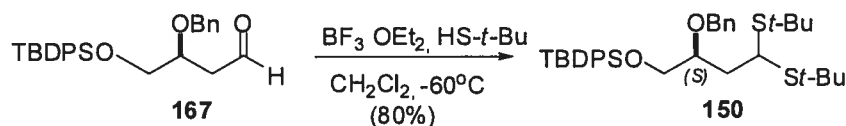
^{vii} Banfi, L.; Cascio, G.; Guanti, G.; Manghisi, E.; Narisano, E.; Riva, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11967-11982.

166: R_f 0.18 (AcOEt : Hex, 10 : 90). [α]²⁵_D - 19.2 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 1740. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.58 (m, 4H), 7.55-7.18 (m, 11H), 4.62 (d, 1H, J=11.5Hz, système AB), 4.55 (d, 1H, J=11.5Hz, système AB), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H, J=5.2Hz, J=10.6Hz), 3.67 (dd, 1H, J=4.8Hz, J=15.4Hz), 3.67 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H, J=4.6Hz, J=15.6Hz), 2.62 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=15.6Hz), 1.08 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 138.5, 135.71, 135.68, 133.4, 133.3, 129.8, 128.4, 127.83, 127.82, 127.6, 76.8, 72.6, 65.4, 51.7, 37.5, 26.9, 19.3. SMHR calculée pour C₂₈H₃₄O₄NaSi 485.2124, trouvée: 485.2119 (0.15 ppm).

236

organique est séchée avec MgSO_4 , filtrée et concentrées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant $\text{AcOEt} : \text{Hex}$ (10 : 90) pour donner l'aldéhyde connu^{viii} **167** (47 mg, 84%) sous forme d'huile incolore. $[\alpha]_D^{25} - 19$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

(-)-(S)-2-(benzyloxy)-4,4-bis(tert-butylthio)butoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (150).

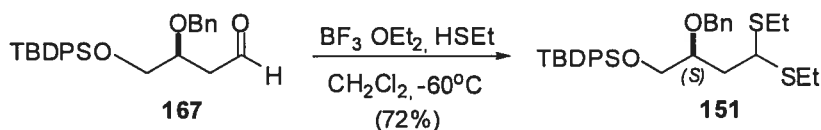


À une solution 0.1M d'aldéhyde **167** (100 mg, 0.231 mmol) dans CH_2Cl_2 à -40°C , on ajoute $t\text{-BuSH}$ (65.2 μL , 0.58 mmol) et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2 équiv., 35.1 μL , 0.277 mmol). La réaction est ensuite agitée à -40°C pendant 3 heures, après quoi on ajoute Et_3N (0.46 mmol, 64.2 μL). Après 15 minutes d'agitation supplémentaires, une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant $\text{AcOEt} : \text{Hex}$ (5 : 95) pour donner le dithioacétal **150** (109mg, 80%) sous forme d'huile incolore.

150: R_f 0.4 ($\text{AcOEt} : \text{Hex}$, 5 : 95). $[\alpha]_D^{25} - 18.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.65 (m, 4H), 7.44-7.27 (m, 11H), 4.68 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.42 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.17 (dd, 1H, $J=3.4$, 10.9Hz), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 2.37 (ddd, 1H, $J=3.2\text{Hz}$, $J=9.6\text{Hz}$, $J=14.8\text{Hz}$), 1.94 (ddd, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, $J=10.8\text{Hz}$, $J=14.8\text{Hz}$), 1.37 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.05 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 135.9, 133.8, 133.6, 129.9, 128.5, 127.9, 127.5, 127.4, 78.4, 72.0, 65.6, 45.7, 44.7, 44.1, 43.0, 32.0, 31.8, 27.1, 19.5, 1.3. SMHR calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{NaS}_2$: 617.2919, trouvée: 617.2935 (2.6 ppm).

^{viii} Qibin, S.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2-24.

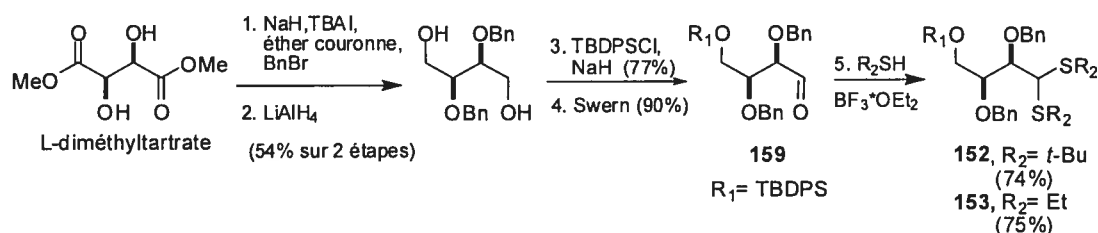
(-)-(S)-(2-(benzyloxy)-4,4-bis(ethylthio)butoxy)(tert-butyl)diphenylsilane(151).



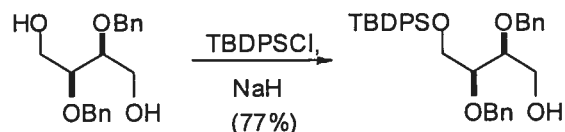
Le composé **151** est préparé à partir de l'aldéhyde **167** (205 mg, 0.473 mmol) par la procédure suivie pour générer **150**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme éluant AcOEt : Hex (5 : 95) pour donner le dithioacétal **151** sous forme d'huile incolore (183 mg, 72%).

151: R_f 0.19 (AcOEt : Hex, 5 : 95). $[\alpha]_D^{25}$ - 26 (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.68 (m, 4H), 7.46-7.27 (m, 11H), 4.68 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, AB Système), 4.50 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, AB Système), 3.99 (dd, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, $J=9.7\text{Hz}$), 3.92 (dt, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 3.77 (dd, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 3.65 (dd, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 2.68-2.52 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.23 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.07 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.9, 135.7, 133.5, 133.4, 129.8, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6, 72.6, 65.9, 47.8, 38.8, 26.9, 24.3, 23.4, 19.3, 14.6. SMHR calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{NaS}_2\text{Si}$: 561.2293, trouvée : 561.2311 (3.2 ppm).

Schéma 31 : Synthèse des 2,3-syn-bisalkoxydithioacétals **152, **153****



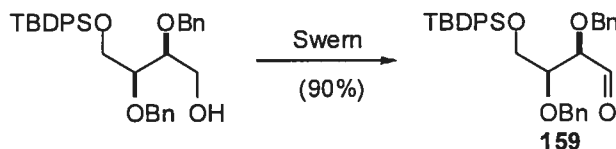
Étape 3: Préparation du (+)-(2S,3S)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(tert-butyl)diphenylsilyloxy) butan-1-ol.



À une solution hétérogène 0.6 M de NaH (204 mg, 8.50 mmol) dans du THF à 0°C, on ajoute goutte-à-goutte le 2*S*,3*S*-bis-benzyloxy-butane-1,4-diol^{ix} (2.56 g, 8.5 mmol) dérivé du L-diméthyltartrate en solution 0.6 M dans le THF. Après avoir agitée la solution 1 heures à température ambiante, le TBDSCl (2.2 ml, 8.5 mmol) est ajouté. La réaction est ensuite agitée jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 3 heures). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH₄Cl). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (10 : 90) pour donner l'alcool monoprotégé désiré (3.54g, 77%) sous forme d'huile.

R_f 0.26 (AcOEt : Hex, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25} +6.9$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 3419. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.67 (m, 4H), 7.55-7.23 (m, 16H), 4.75-4.47 (m, 4H), 3.98-3.64 (m, 6H), 1.083 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 138.4, 135.8, 133.3, 133.2, 130.0, 128.5, 128.5, 128.1, 127.9, 127.9, 80.1, 79.2, 73.1, 72.9, 63.0, 61.9, 27.0, 19.3. SM (ES, MS/MS TOF) : m/z 541.2732 (90, M+H).

Étape 4: (2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)butanal (159).



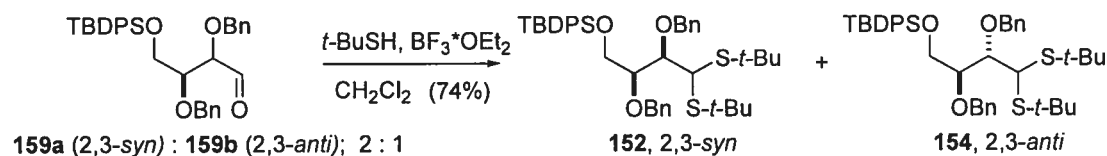
159 : À une solution 0.5 M de (COCl)₂ (0.65 ml, 7.4 mmol) dans CH₂Cl₂ à -78°C, on ajoute goutte-à-goutte le DMSO (1.04 ml, 14.8 mmol). Après avoir agitée la solution 15 minutes, l'alcool monoprotégé (de l'étape 3) (3.30 g, 6.1 mmol) en solution dans CH₂Cl₂ (0.4M) est ajouté goutte-à-goutte. La réaction est ensuite agitée à -40 °C jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 2-3 heures). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH₄Cl). Après avoir extrait la phase aqueuse à l'éther (3 fois),

^{ix} Liu, W.; Szewczyk, J.M.; Waykole, L.; Repic, O.; Blacklock, T.J. *Tetrahedron Lett.* 43; 2002; 1373-1376.

les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel a été utilisé tel quel dans la réaction suivante (rendement brut : 90%).

159 : R_f 0.47 (AcOEt : Hex, 20 : 80). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.68-7.60 (m, 5H), 7.46-7.25 (m, 13H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.77 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.60 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.50 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.39 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 3H), 1.03 (s, 9H).

(-)-((2*S*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4,4-bis(*tert*-butylthio)butoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (152) et (+)-((2*S*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-4,4-bis(*tert*-butylthio)butoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (154).

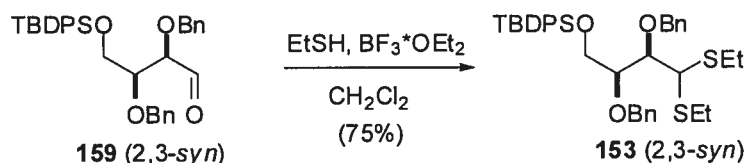


152 et 154 : À une solution 0.1M de l'aldéhyde **159** épimérisé (cette épimérisation s'est produite lorsque **159** a été laissé à température ambiante 12 heures pour conduire à un mélange de 2 : 1; 2,3-*syn* : 2,3-*anti*) (2.0 g, 3.7 mmol) dans CH₂Cl₂ à -40°C, on ajoute *t*-BuSH (1 ml, 8.9 mmol) et BF₃·OEt₂ (0.563 ml, 4.44 mmol). La réaction est ensuite agitée à -78°C jusqu'à complétion (jugée par CCM – environ 5 heures). De la triéthylamine (7.4 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité durant 5 minutes à -78°C. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant CH₂Cl₂ : Hex (40 : 60) pour donner les dithioacétals **152** et **154** (1.94g, 74%, 2,3-*syn* : 2,3-*anti* 2 : 1) sous forme d'huile.

152 : R_f 0.30 (AcOEt : Hex, 5 : 95). $[\alpha]_D^{25}$ -5.9 (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.65 (m, 4H), 7.44-7.22 (m, 16H), 4.93 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, système AB), 4.79 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, système AB), 4.66 (s, 2H), 4.20 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.93 (dd, 1H, $J=3.5\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 3.84 (dd, 1H, $J=5.5\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 1.32 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 1.06 (s, 9H) ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 139.1, 138.8, 135.9, 135.8, 133.7, 133.5, 129.7, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 127.4, 83.2, 81.5, 75.0, 73.9, 64.5, 48.0, 45.2, 44.4, 31.9, 31.8, 27.1, 19.4. SMHR calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$: 723.3338, trouvée : 723.3339 (0.2 ppm).

154 : R_f 0.35 (AcOEt : Hex, 5 : 95). $[\alpha]_D^{25}$ +9.4 (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.64 (m, 4H), 7.44-7.15 (m, 16H), 5.37 (d, 1H, $J=10.7\text{Hz}$, système AB), 4.84 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$, système AB), 4.71 (s, 2H), 4.64 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$, système AB), 4.51 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 4.31 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$, système AB), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.75 (d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 1.47 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.09 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 138.7, 135.9, 135.7, 133.5, 133.2, 129.7, 128.2, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 127.2, 126.6, 83.1, 80.5, 75.7, 71.0, 60.3, 48.2, 46.0, 43.3, 32.0, 31.6, 27.0, 19.3. SMHR calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$: 723.3338, trouvée : 723.3327 (-1.5 ppm).

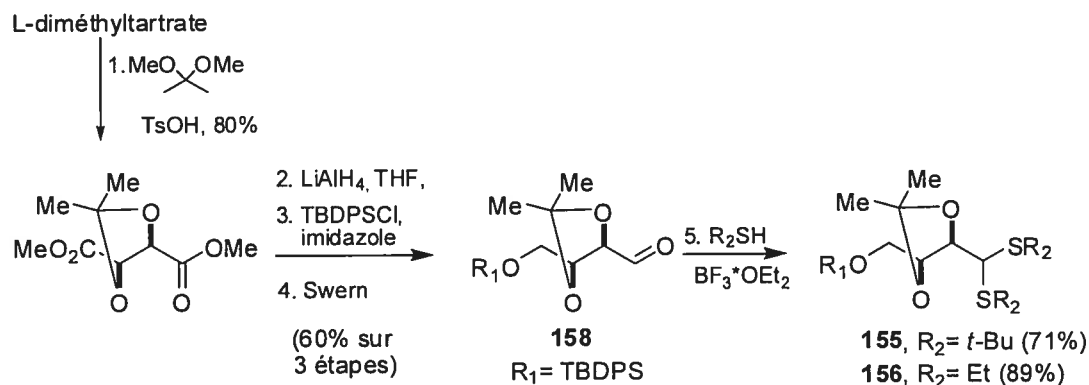
(+)-((2*S*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4,4-bis(ethylthio)butoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (153).



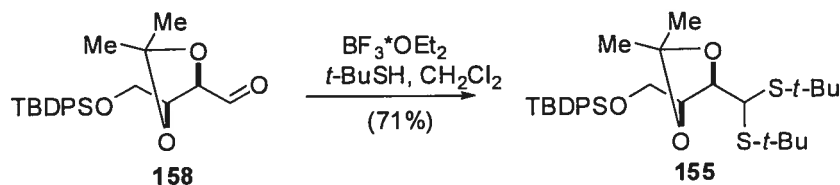
Par une procédure identique à celle employée pour générer **150**, **153** (450 mg, 75%) est obtenu à partir de **159** (503 mg, 0.94mmol) sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (5:95) comme mélange éluant.

153 : R_f 0.31 (AcOEt : Hex, 10 : 90). $[\alpha]_D^{25} + 2.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.64 (m, 4H), 7.49-7.21 (m, 16H), 4.90 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, système AB), 4.77 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, système AB), 4.58 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$, système AB), 4.52 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$, système AB), 4.12 (d, 1H, $J=5.8\text{Hz}$), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.88 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, $J=10.8\text{Hz}$), 3.80 (dd, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, $J=10.8\text{Hz}$), 2.76-2.57 (m, 4H), 1.24 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.20 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.07 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 278.7, 138.7, 138.6, 135.6, 133.3, 133.2, 129.81, 129.76, 129.7, 128.2, 128.1, 127.9, 127.80, 127.76, 127.70, 127.66, 127.5, 82.1, 80.8, 75.4, 73.3, 63.0, 53.0, 27.0, 25.5, 24.9, 19.2, 14.6, 14.5. SMHR calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{SiNaS}_2$: 667.2712, trouvée : 667.2718 (0.9 ppm).

Schéma 31 : Synthèse des 2,3-*syn*-bisalkoxydithioacétals **155** et **156**



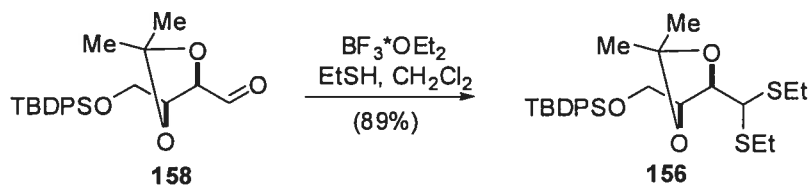
(-)-[(4*R*,5*S*)-5-(Bis-*tert*-butylsulfanylmethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy]-*tert*-butyldiphenylsilane (**155**).



Le composé **155** est préparé à partir de l'aldéhyde connu **158**^x (50 mg, 0.125 mmol) par la procédure suivie pour générer **150**. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme éluant AcOEt : Hex (10 : 90) pour donner le dithioactétal sous forme d'huile incolore (49 mg, 71%).

159: R_f 0.3 (AcOEt : Hex 10 : 90). $[\alpha]_D^{25}$ - 15.1 (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.68 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 6H), 4.57 (dd, 1H, J=2.6, 7.3Hz), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.07 (d, 1H, J=2.7Hz), 3.92 (dd, 1H, J=4.5, 11.1Hz), 3.86 (dd, 1H, J=3.8, 11.1Hz), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.06 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 135.8, 133.4, 133.2, 129.9, 127.8, 109.8, 81.6, 79.7, 65.0, 47.4, 45.4, 44.5, 31.8, 31.7, 27.6, 27.3, 27.1, 19.4. SMHR calculée pour C₃₁H₄₈O₃SiS₂Na : 583.2712, trouvée : 583.2710 (-0.3 ppm).

(-)-(((4*S*,5*R*)-5-(bis(ethylthio)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (156).



Le composé **156** est préparé à partir de l'aldéhyde connu^{xi} **158** (100 mg, 0.25 mmol) par la procédure suivie pour générer **150**. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme éluant AcOEt : Hex (10 : 90) pour donner le dithioactétal sous forme d'huile incolore (120 mg, 89%).

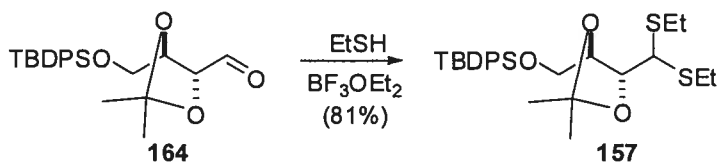
156: R_f 0.3 (AcOEt : Hex 10 : 90). $[\alpha]_D^{25}$ - 31.5 (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.69 (m, 4H), 7.48-7.38 (m, 6H), 4.42 (dd, 1H, J=4.8Hz, J=7.4Hz), 4.24 (td, 1H, J=4.3Hz, J=7.6Hz), 3.98 (d, 1H, J=4.8Hz), 3.92-3.84 (m, 2H), 2.83-2.65 (m,

^x Composés connus : Dimopoulos, P.; Athlan, A.; Manaviazar, S.; George, J.; Walters, M.; Lazarides, L.; Aliev, A.E.; Hale, K.J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5369.

^{xi} Dimopoulos, P.; Athlan, A.; Manaviazar, S.; George, J.; Walters, M.; Lazarides, L.; Aliev, A. E.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 24, 5369.

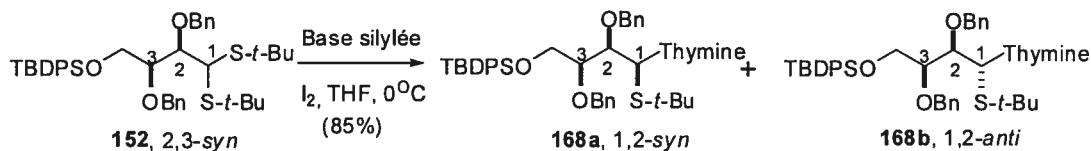
4H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (td, 6H, $J=7.4\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 1.09 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.8, 133.28, 133.25, 129.90, 129.86, 127.9, 127.84, 109.8, 81.3, 79.9, 64.7, 53.5, 27.4, 27.3, 27.0, 25.5, 25.1, 19.4, 14.55, 14.53. SMHR calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiS}_2\text{Na}$: 527.2086, trouvée : 527.2081 (-0.2 ppm).

(±)-(((4*R*,5*R*)-5-(bis(ethylthio)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (**157**).



Le composé **157** est préparé à partir de l'aldéhyde connu^{xi} **164** (100 mg, 0.25 mmol) par la procédure suivie pour générer **150**. Les caractéristiques spectrales du composé obtenu correspondent à celles rapportées dans la littérature.^{xii}

1-[(1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-Bis-benzyloxy-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-*tert*-butylsulfanylbutyl]-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**168a**) et 1-[(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-Bis-benzyloxy-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-*tert*-butylsulfanylbutyl]-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**168b**).

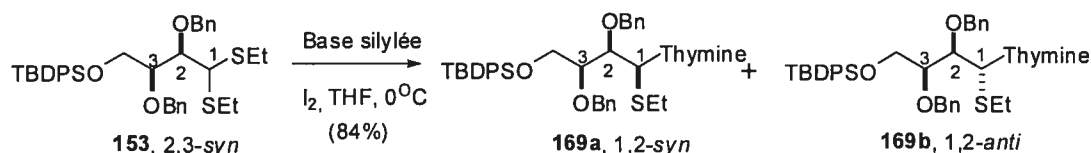


Les composés **168a** et **168b** sont préparés à partir de **152** (50mg, 0.071mmol) par la procédure générale 2-C. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme éluant $\text{AcOEt} : \text{Hex}$ (20 : 80) pour donner un mélange inséparable de thioaminals **168a** et **168b** dans un *rd* (**168a**:**168b**) de 15:1 sous forme d'huile incolore (44 mg, 85%).

^{xii} Tadano, K.-I.; Maeda, H.; Hoshino, M.; Iimura, Y.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1946-1956.

168a et 168b: R_f 0.22 (30:70, AcOEt:Hex). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3174, 1695, 1680. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H, isomère **a**) 7.67-7.76 (m, 5H), 7.26-7.43 (m, 15H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.18 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$, isomère **b**), 5.98 (d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, isomère **a**), 4.88 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, isomère **b**, système AB), 4.80 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB, isomère **a**), 4.67 (dd, 2H, $J=11.5$, 20.1Hz, système AB, isomère **a**), 4.47 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, isomère **b**, système AB), 4.36 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB, isomère **a**), 4.24 (dd, 1H, $J=3.6\text{Hz}$, $J=5.7\text{Hz}$, isomère **b**), 4.02 (dd, 1H, $J=2.7$, 7.5Hz, isomère **a**), 3.93 (d, 2H, $J=3.8\text{Hz}$, isomère **a**), 3.84 (dd, 1H, $J=3.8$, 7.4Hz, isomère **a**), 1.81 (s, 3H, isomère **b**), 1.72 (d, 3H, $J=0.9\text{Hz}$, isomère **a**), 1.16 (s, 9H, isomère **a**), 1.09 (s, 9H, isomère **a**). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 150.2, 139.9, 138.6, 137.4, 135.9, 133.4, 129.9, 129.8, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 109.3, 82.2, 81.9, 75.3, 73.4, 63.2, 59.0, 44.6, 31.0, 27.0, 19.4, 12.5. SMHR calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1\text{S}$: 737.3444, trouvée : 737.3455 (1.4 ppm).

1-((1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(ethylthio)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (169a) et 1-((1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(ethylthio)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (169b).

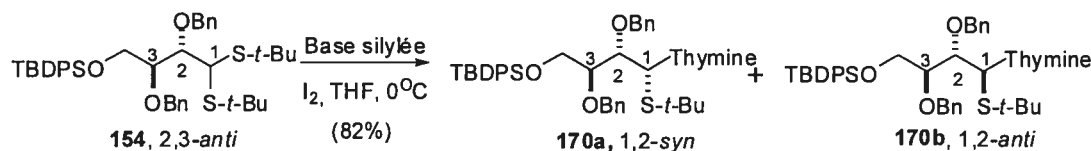


Les composés **169a** et **169b** sont préparés à partir de **153** (187 mg, 0.26 mmol) par la procédure générale 2-C. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (30 : 70) comme éluant pour donner un mélange inséparable de thioaminals **169a** et **169b** dans un rd (**169a**:**169b**) de 14:1 sous forme d'huile incolore (186 mg, 84%).

169a et 169b: R_f 0.31 (40:60, AcOEt:Hex). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3182, 1684. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.84 (m, 1H, isomère **a**), 7.76-7.6 (m, 6H, isomère **a**), 7.46-

7.15 (m, 15H, isomère **a**), 6.15 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$, isomère **b**), 5.94 (s, 1H, isomère **a**), 4.85 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, système AB, isomère **b**), 4.80 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB, isomère **a**), 4.66-4.52 (m, 2H, système AB, isomère **a**), 4.42 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, isomère **a**), 4.19 (dd, 1H, $J=4.5\text{Hz}$, $J=5.9\text{Hz}$, isomère **b**), 4.03 (dd, 1H, $J=3.5\text{Hz}$, $J=6.6\text{Hz}$, isomère **a**), 3.92 (dd, 1H, $J=1.0\text{Hz}$, $J=4.2\text{Hz}$, isomère **a**), 3.76 (dd, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, $J=11.1\text{Hz}$, isomère **a**), 3.56 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$, isomère **b**), 2.50-2.40 (m, 2H, isomère **b**), 2.36 (q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$, isomère **a**), 1.79 (d, 3H, $J=1.1\text{Hz}$, isomère **b**), 1.72 (d, 3H, $J=1.1\text{Hz}$, isomère **a**), 1.14 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$, isomère **a**), 1.09 (s, 9H, isomère **a**). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 150.7, 138.9, 138.4, 137.3, 135.8, 135.7, 133.22, 133.17, 129.84, 129.79, 128.45, 128.35, 128.3, 128.0, 127.83, 127.77, 127.6, 110.0, 81.6, 81.2, 75.3, 73.4, 63.1, 27.0, 25.1, 19.3, 14.3, 12.5. SMHR calculée pour $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$: 709.3131, trouvée : 709.3147 (2.2 ppm).

(+)-1-((1,2-syn,2,3-anti)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-(ethylthio)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (170a) et **(-)-1-((1,2-anti,2,3-anti)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-(ethylthio)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (170b)**.



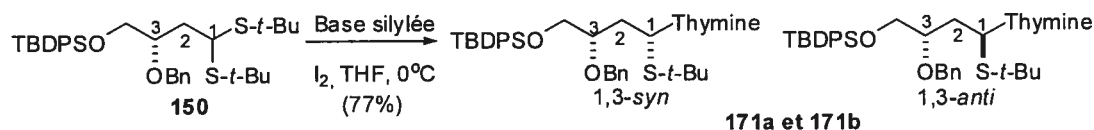
Les composés **170a** et **170b** sont préparés à partir du dithioacétal **154** (50mg, 0.071mmol) par la procédure générale 2-C. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec $\text{AcOEt} : \text{Hex}$ (20 : 80) comme mélange éluant pour donner les thioaminals **170a** et **170b** dans un *rd* (**170a**:**170b**) de 2:1 sous forme d'huile incolore (43 mg, 82%).

170a: R_f 0.18 (30:70, $\text{AcOEt}:\text{Hex}$). $[\alpha]_D^{25} + 42.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3176, 1682. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H, $J=1.1\text{Hz}$), 7.64-7.61 (m, 4H), 7.41-7.26 (m, 13H), 7.18-7.12 (m, 4H), 6.36 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 4.76 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$,

système AB), 4.64 (d, 1H, J=12.1Hz, système AB), 4.46 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.35 (d, 1H, J=11.0Hz, système AB), 4.16 (d, 1H, J=2.4Hz), 4.14 (d, 1H, J=2.4Hz), 4.09 (d, 1H, J=2.0Hz), 4.06 (d, 1H, J=1.8Hz), 3.93 (d, 1H, J=3.3Hz), 3.90 (d, 1H, J=3.3Hz), 3.76-3.80 (m, 1H), 1.75 (d, 3H, J=0.9Hz), 1.16 (s, 9H), 1.06 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 150.3, 139.7, 138.4, 137.3, 136.0, 135.8, 133.4, 132.9, 129.9, 129.8, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.8, 127.2, 126.5, 109.6, 82.2, 80.6, 75.1, 71.3, 61.2, 60.6, 44.5, 31.0, 27.1, 19.4, 12.6. SMHR calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1\text{S}$: 737.3444, trouvée: 737.3453 (1.2 ppm).

170b: R_f 0.22 (30:70, AcOEt:Hex); $[\alpha]_D^{25}$ - 4.2 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3173, 1676. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 5H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 11H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.29 (d, 1H, J=2.4Hz), 4.79 (d, 1H, J=11.0Hz, système AB), 4.71 (d, 1H, J=11.0Hz, système AB), 4.53 (d, 1H, J=10.6Hz, système AB), 4.42 (d, 1H, J=10.6Hz, système AB), 4.09 (d, 1H, J=2.2Hz), 4.08 (d, 1H, J=2.2Hz), 4.01 (d, 1H, J=3.7Hz), 3.98 (d, 1H, J=3.5Hz), 3.86 (d, 1H, J=4.4Hz), 3.83 (d, 1H, J=4.4Hz), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.67 (d, 3H, J=1.1Hz), 1.32 (s, 9H), 1.05 (m, 9H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 150.7, 140.6, 138.3, 137.6, 135.9, 135.7, 133.4, 133.0, 129.9, 128.6, 128.4, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 109.3, 82.4, 79.6, 74.6, 72.5, 62.1, 58.2, 45.4, 31.1, 27.0, 19.3, 12.5. SMHR calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1\text{S}$ 737.3444, trouvée: 737.3449 (0.6 ppm).

(-)-1-[(S)-3-Benzoyloxy-4-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)-1-tert-butylsulfanylbutyl]-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (171a) et (-)-1-[(R)-3-Benzoyloxy-4-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)-1-tert-butylsulfanylbutyl]-5-methyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (171b).



Les composés **171a** et **171b** sont préparés à partir du dithioacétal **150** (250 mg, 0.4 mmol) par la procédure générale 2-C. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (20 : 80) comme mélange

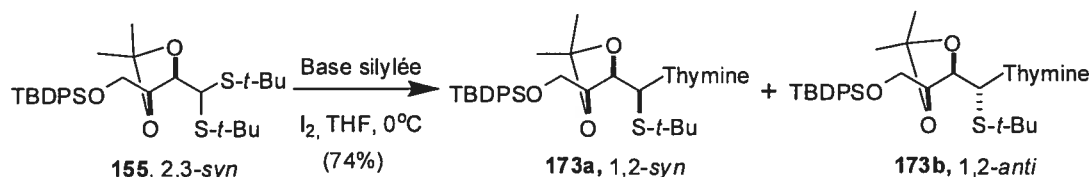


Les composés **172a** et **172b** sont préparés à partir de **151** (332mg, 0.62 mmol) par la procédure générale 2-C. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (20 : 80) comme mélange éluant pour donner les thioaminals **172a** et **172b** dans un *rd* (**172a**:**172b**) de 1:1 sous forme d'huile incolore (319 mg, 86%).

172a: R_f 0.10 (AcOEt : Hex, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25}$ - 15.3 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 3180, 1683. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 12H), 6.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, système AB), 4.30 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, système AB), 3.77 (dd, 1H, $J=4.7$ Hz, $J=10.5$ Hz), 3.56 (dd, 1H, $J=7.0$ Hz, $J=10.4$ Hz), 3.19-3.21 (m, 1H), 2.39-2.56 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) 1.04 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 151.4, 138.0, 136.0, 135.64, 135.58, 135.5, 133.1, 133.0, 129.98, 129.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 119.7, 112.1, 77.4, 76.2, 72.8, 64.5, 37.4, 26.9, 25.1, 19.2, 14.5, 12.8. SMHR calculée pour C₃₄H₄₃N₂O₄S₁S: 603.2713, trouvée: 603.2724 (1.9 ppm).

172b: R_f 0.13 (AcOEt : Hex, 20 : 80) $[\alpha]_D^{25}$ - 44.2 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 3180, 1681. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 4H), 7.46-7.27 (m, 10H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.02 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J=11.5$ Hz, système AB), 4.32 (d, 1H, $J=11.5$ Hz, système AB), 3.75 (dd, 1H, $J=4.1$ Hz, $J=10.1$ Hz), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 151.2, 138.1, 136.3, 135.7, 135.6, 133.22, 133.19, 129.90, 129.87, 128.41, 128.3, 127.9, 127.8, 127.71, 127.66, 111.7, 77.2, 72.2, 72.1, 65.1, 57.1, 37.6, 26.94, 26.89, 24.9, 19.3, 14.6, 12.8, 12.7. SMHR calculée pour C₃₄H₄₃N₂O₄S₁S: 603.2713, trouvée: 603.2732 (3.2 ppm).

(-)-1-((*S*)-((4*R*,5*S*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(*tert*-butylthio)methyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (173a)
 et **(+)-1-((*S*)-((4*R*,5*S*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(*tert*-butylthio)methyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (173b).**

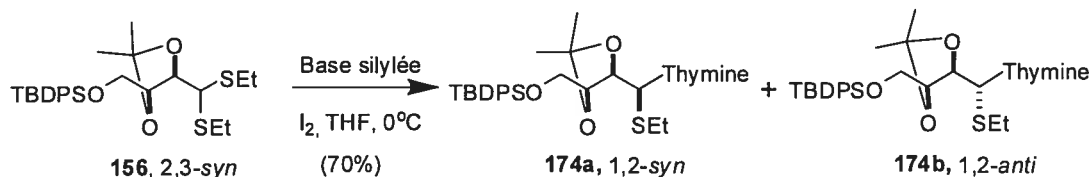


Les composés **173a** et **173b** sont préparés à partir du dithioacétal **155** (65 mg, 0.116 mmol) par la procédure générale 2-C. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (20 : 80) comme mélange éluant pour donner les thioaminals **173a** et **173b** dans un *rd* (**173a**:**173b**) de 2.4:1 sous forme d'huile incolore (51.1 mg, 74%).

173a: R_f 0.20 (AcOEt : Hex, 30 : 70). $[\alpha]_D^{25}$ - 84.1 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3184, 1692. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 5H), 7.45-7.36 (m, 6H), 5.98 (d, 1H, *J*=2.4Hz), 4.31 (dd, 1H, *J*=2.5, 7.4Hz), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 1.96 (d, 3H, *J*=1.1Hz), 1.48 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.06 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 150.4, 139.1, 135.9, 133.1, 133.1, 130.0, 128.0, 110.8, 110.8, 81.8, 79.7, 64.1, 59.8, 44.4, 31.2, 27.4, 27.2, 27.0, 19.4, 12.9, 1.2. SMHR calculée pour C₃₂H₄₅N₂O₅S₂: 597.2818, trouvée: 597.2799 (-3.3 ppm).

173b: R_f 0.18 (AcOEt : Hex, 30 : 70) $[\alpha]_D^{25}$ + 26.6 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3187, 1695. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 5H), 7.61 (d, 1H, *J*=1.3Hz), 7.46-7.37 (m, 5H), 5.96 (d, 1H, *J*=4.8Hz), 4.42 (dd, 1H, *J*=4.58, 7.32Hz), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 1.95 (d, 3H, *J*=1.1Hz), 1.4 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.08 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 151.0, 139.3, 136.0, 135.9, 135.9, 133.3, 133.3, 130.0, 130.0, 128.0, 127.9, 110.4, 80.0, 79.1, 63.3, 57.5, 45.5, 31.2, 31.1, 27.3, 27.0, 19.5, 12.7. SMHR calculée pour C₃₂H₄₅N₂O₅S₂: 597.2818, trouvée: 597.2822 (0.6 ppm).

(+)-1-((*S*)-((4*R*,5*S*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(ethylthio)methyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (174a) et (-)-1-((*S*)-((4*R*,5*S*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(ethylthio)methyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (174b).

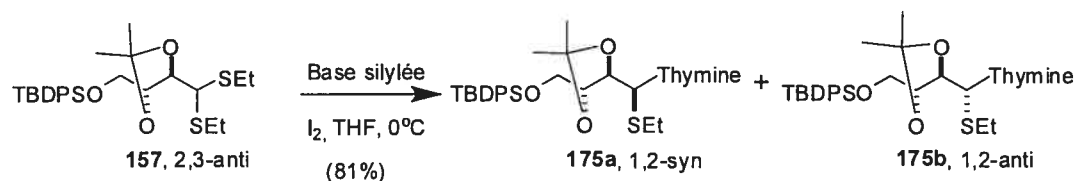


Les composés **174a** et **174b** sont préparés à partir du dithioacétal **156** (436 mg, 0.86 mmol) par la procédure générale 2-C. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (30 : 70) comme mélange éluant pour donner les thioaminals **174a** et **174b** dans un *rd* (**174a**:**174b**) de 4:1 sous forme d'huile incolore (342 mg, 70%).

174a: *R_f* 0.22 (AcOEt : Hex, 30 : 70). $[\alpha]_D^{25} + 74.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3192, 1690. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 5H), 7.45-7.26 (m, 6H), 6.03 (d, 1H, *J*=1.3Hz), 4.24 (s, 2H), 3.78 (t, 2H, *J*=2.0Hz), 2.59-2.48 (m, 2H), 1.96 (d, 3H, *J*=0.9Hz), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (t, 3H, *J*=7.2Hz), 1.06 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 151.3, 138.3, 135.9, 135.9, 133.1, 133.0, 130.0, 130.0, 128.1, 128.0, 111.7, 110.9, 81.0, 79.6, 63.9, 61.5, 27.5, 27.1, 27.0, 25.1, 19.4, 14.8, 13.0. SMHR calculée pour C₃₀H₄₀N₂O₅S₁Na: 591.2325, trouvée: 591.2338 (2.2 ppm).

174b: *R_f* 0.17 (AcOEt : Hex, 30 : 70). $[\alpha]_D^{25} 45.6$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3192, 1694. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 5H), 7.44-7.26 (m, 6H), 5.88 (d, 1H, *J*=4.2Hz), 4.36 (ta, 1H, *J*=5.2Hz), 3.83-3.78 (m, 3H), 2.53-2.49 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, *J*=7.4Hz), 1.09 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 151.6, 138.6, 138.4, 135.9, 135.0, 133.2, 130.1, 130.0, 128.0, 128.0, 110.9, 110.8, 110.5, 79.1, 78.9, 63.3, 59.1, 27.4, 27.1, 27.0, 25.6, 19.5, 14.7, 12.7, 12.8. SMHR calculée pour C₃₀H₄₀N₂O₅S₁Na: 591.2325, trouvée: 591.2324 (-0.2 ppm).

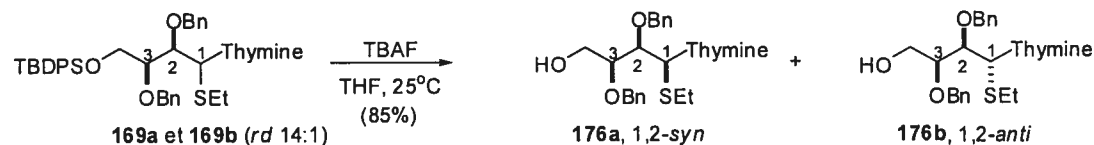
(±)-1-((*S*)-((4*R*,5*R*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(ethylthio)methyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**175a**) et (±)-1-((*R*)-((4*R*,5*R*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(ethylthio)methyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**175b**).



Les composés **175a** et **175b** sont préparés à partir du dithioacétal **157** (58.5 mg, 0.116 mmol) par la procédure général 2-C. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (40:60) comme mélange éluant pour donner le thioaminal **175a** dans un *rd* (**175a**:**175b**) de 20:1 (aucune trace de **175b** n'est décelée par ^1H RMN) sous forme d'huile incolore (53 mg, 81%).

175a: *R_f* 0.11 (AcOEt : Hex, 5 : 95). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3189, 1691. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 5H), 7.46-7.36 (m, 6H), 6.25 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 4.45 (dd, 1H, $J=1.2, 6.9\text{Hz}$), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.97 (dt, 1H, $J=1.1\text{Hz}$, $J=4.5\text{Hz}$), 2.42-2.36 (m, 2H), 1.97 (d, 3H, $J=1.1\text{Hz}$), 1.52 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.10 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 151.0, 138.6, 135.9, 133.3, 133.2, 130.1, 128.0, 128.0, 111.4, 109.8, 80.0, 62.1, 60.3, 27.0, 26.2, 24.7, 19.4, 14.5, 13.0, 13.0. SMHR calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1\text{Na}$ 591.2304, trouvée: 591.2324 (3.5 ppm).

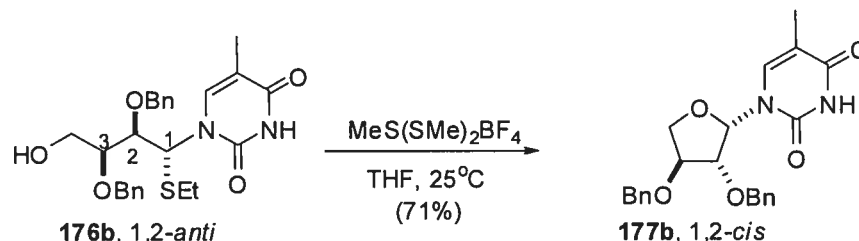
(-)-1-((1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-1-(ethylthio)-4-hydroxybutyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**176a**) et 1-((1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-1-(ethylthio)-4-hydroxybutyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**176b**).



À une solution 0.1M de **176a** dans le THF (85 mg, 0.18 mmol) à température ambiante, on ajoute l'activateur de soufre (Me₂S)₂SMeBF₄ (43mg, 0.22 mmol). La réaction est ensuite agitée jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 2 heures). Le brut réactionnel est directement purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec Acétone : CH₂Cl₂ (20 : 80) comme mélange éluant pour donner l'analogue de nucléoside **177a** (68.4 mg, 93%) sous forme de mousse blanche.

177a: R_f 0.15 (Acétone : CH₂Cl₂, 30 : 70). [α]²⁵_D + 44 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3181, 1693. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (bp, 1H), 7.40-7.30 (m, 9H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.89 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 4.70 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 4.48 (d, 1H, J=11.3Hz, système AB) ppm 4.40 (d, 1H, J=11.3Hz, système AB), 4.36 (d, 1H, J=10.1Hz), 4.21 (dd, 1H, J=3.5Hz, J=10.2Hz), 4.09 (m, 2H), 1.76 (s, 3H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.8, 164.4, 150.5, 137.4, 136.8, 136.66, 128.69, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 109.7, 90.1, 85.1, 81.6, 74.2, 72.2, 71.6, 12.5. SMHR calculée pour C₂₃H₂₅N₂O₅ : 409,1763, trouvée : 409.1756 (-1.7 ppm).

(-)-1-((2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (177b).

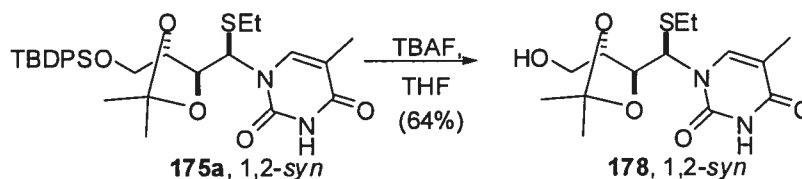


Par la même procédure suivie pour générer **177a**, **177b** (71%) est généré à partir **176b**.

177b: R_f 0.11 (Acétone : CH₂Cl₂, 30 : 70). [α]²⁵_D - 61.0 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3203, 1691. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (bp, 1H), 7.41-7.22 (m, 9H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.20 (d, 1H, J=3.8Hz), 4.55 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 4.49 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.46 (d, 1H, J=11.6Hz, système AB), 4.39 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.24 (dd, 1H, J=4.0Hz, J=9.7Hz), 4.19 (da, 1H, J=3.8Hz), 4.09 (da, 1H, J=3.9Hz), 4.01 (da, 1H, J=9.7Hz), 1.89 (s, 3H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃)

δ 163.8, 150.2, 137.8, 137.2, 136.8, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 127.9, 109.1, 86.4, 81.3, 80.0, 73.4, 72.0, 71.8, 12.6. SMHR calculée pour $C_{23}H_{25}N_2O_5$: 409,1763, trouvée : 409.1769 (1.4 ppm).

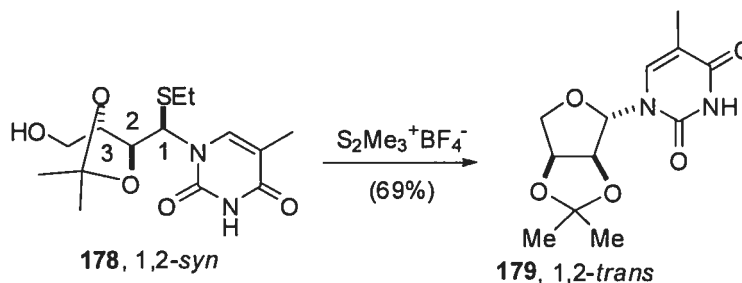
(\pm)-1,2-syn-1-(ethylthio((4,5-trans)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (178).



À une solution 0.35M de **175a** dans du THF (220 mg, 0.387 mmol) à température ambiante, on ajoute le TBAF (1.0M dans THF, 0.580 ml, 0.58 mmol). La réaction est ensuite agitée jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 12 heures). Le brut réactionnel est directement purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (70 : 30) pour donner l'alcool **178** (82 mg, 64%) sous forme d'huile.

178: R_f 0.19 (AcOEt : Hex, 70 : 30). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3441, 3196, 1693. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (bp, 1H), 7.71 (d, 1H, $J=1.3\text{Hz}$), 5.98 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H, $J=6.2\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 4.04 (dd, 1H, $J=4.9\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 2.60-2.39 (m, 2H), 1.97 (d, 3H, $J=1.2\text{Hz}$), 1.60 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 151.5, 138.0, 111.9, 110.0, 79.7, 77.7, 60.5, 60.2, 26.1, 24.7, 24.6, 14.4, 12.8. SMHR calculée pour $C_{14}H_{23}N_2O_5S$ 331.1328, trouvée: 331.1336 (2.5 ppm).

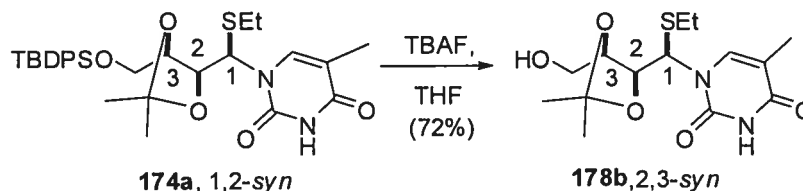
(±)-1-((3a*S*,4*S*,6a*S*)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**179**).



À une solution 0.1M de **178** dans le THF (32 mg, 0.097 mmol) à température ambiante, on ajoute l'activateur de soufre (Me₂S)₂MeBF₄ (28mg, 0.145 mmol). La réaction est ensuite agitée jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 2 heures). Le brut réactionnel est directement purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (70 : 30) pour donner l'analogue de nucléoside **179** (19 mg, 69%) sous la forme d'un solide blanc.

179: R_f 0.33 (AcOEt : Hex, 70 : 30). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3207, 1691. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, J=0.9Hz), 5.34 (s, 1H), 5.19 (d, 1H, J=6.1Hz), 5.07 (dd, 1H, J=4.0Hz, J=6.0Hz), 4.36 (dd, 1H, J=4.1Hz, J=9.8Hz), 4.17 (d, 1H, J=9.8Hz), 1.92 (d, 3H, J=1.2Hz), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 150.9, 139.9, 112.9, 111.0, 98.5, 85.0, 81.8, 78.0, 26.6, 24.8, 12.5. SMHR calculée pour C₁₂H₁₇N₂O₅ : 269.1137, trouvée : 269.1128 (-3.5 ppm).

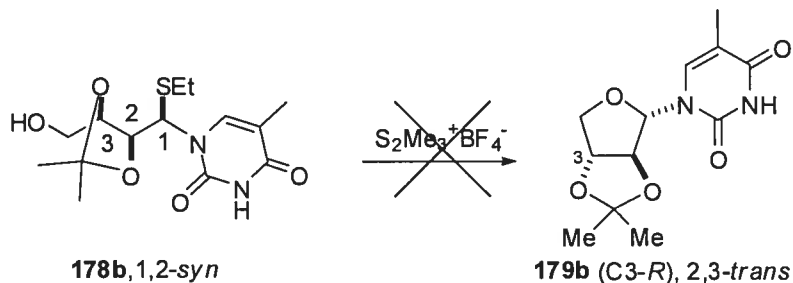
(+)-1-((*R*)-ethylthio((4*S*,5*R*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**178b**).



À une solution 0.35M de **174a** dans du THF (244 mg, 0.43 mmol) à température ambiante, on ajoute le TBAF (1.0M dans THF, 0.64 ml, 0.64 mmol). La réaction est ensuite agitée jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 12 heures). Le brut réactionnel est directement purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant Acétone : CH₂Cl₂ (30 : 70) pour donner l'alcool **178b** (0.104 g, 72%) sous forme d'huile.

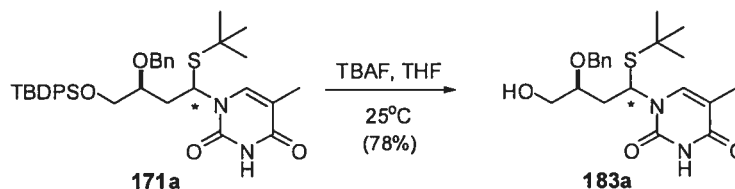
178b: R_f 0.17 (Acétone : CH₂Cl₂, 30 : 70). $[\alpha]_D^{25} + 122$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 3454, 3192, 1692. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H, J=1.3Hz), 5.92 (d, 1H, J=1.5Hz), 4.22 (td, 1H, J=4.2Hz, J=8.3Hz), 4.13 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=8.3Hz), 3.84 (dd, 1H, J=4.5Hz, J=11.9Hz), 3.76 (dd, 1H, J=3.8Hz, J=12.0Hz), 2.63-2.44 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, J=7.4Hz). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 151.7, 138.0, 111.8, 111.0, 80.8, 79.1, 61.8, 61.6, 27.3, 26.9, 24.9, 14.6, 12.8. SMHR calculée pour C₂₅H₂₃N₂O₅S : 353.1147, trouvée: 353.1135 (-3.4 ppm).

179b: La procédure suivie pour générer **179** ne permet pas de générer l'analogue **179b**.



Partie expérimentale : Chapitre 3

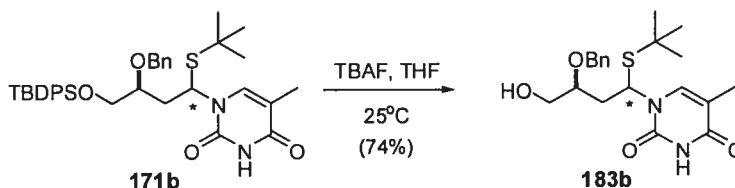
(-)-1-((*S*)-3-Benzoyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxybutyl-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**183a**).



Le composé **183a** est préparé à partir du thioaminal **171a** (64 mg, 0.1 mmol) par la procédure suivie pour générer **178**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (70:30) comme mélange éluant pour donner le thioaminal **183a** sous forme d'huile incolore (31 mg, 78%).

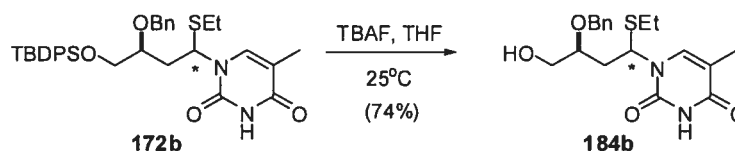
183a: R_f 0.19 (AcOEt : Hex, 70 : 30). $[\alpha]_D^{25}$ -38.5 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3445, 1680. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 6H), 6.11 (t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.61 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, système AB), 4.52 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 3.82 (dd, 1H, $J=3.8\text{Hz}$, $J=11.7\text{Hz}$), 3.66 (qd, 1H, $J=3.9\text{Hz}$, $J=7.9\text{Hz}$), 3.56 (dd, 1H, $J=3.7\text{Hz}$, $J=11.8\text{Hz}$), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.92 (d, 3H, $J=1.1\text{Hz}$), 1.71 (bp, 1H), 1.27 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 151.0, 138.2, 137.2, 129.0, 128.5, 128.3, 128.0, 111.9, 72.1, 63.7, 56.1, 45.6, 39.2, 31.5, 13.1. SMHR calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaS}$: 415.1667, trouvée: 415.1668 (0.1 ppm).

(+)-1-((*S*)-3-Benzoyloxy-1-*tert*-butylsulfanyl-4-hydroxybutyl-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**183b**):



système AB), 3.78 (td, 1H, $J=4.5\text{Hz}$, $J=11.6\text{Hz}$), 3.58 (ddd, 1H, $J=4.2\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$, $J=11.6\text{Hz}$), 3.47 (qd, 1H, $J=4.2\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$), 2.57-2.38 (m, 2H), 2.14 (ddd, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, $J=7.9\text{Hz}$, $J=14.8\text{Hz}$), 2.07-2.04 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.94 (d, 3H, $J=1.3$), 1.24 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 151.5, 137.9, 136.1, 128.6, 128.2, 128.0, 112.2, 76.5, 72.3, 63.2, 56.3, 37.0, 25.1, 14.5, 12.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaS}$: 387.1354, trouvée: 387.1344 (-2.7 ppm).

(-)-1-((*S*)-3-Benzoyloxy-1-ethylsulfanyl-4-hydroxybutyl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (184b**):**

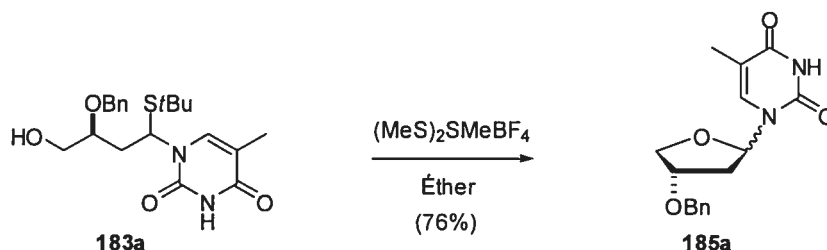


Le composé **184b** est préparé à partir du thioaminal **172b** (108 mg, 0.18 mmol) par la procédure suivie pour générer **178**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec $\text{AcOEt}:\text{Hex}$ (70:30) comme mélange éluant pour donner le thioaminal **184b** sous forme d'huile incolore (41 mg, 74%).

ppm 3.65 (m, 1H) ppm ppm 2.08 (m, 1H) ppm 1.98 (m, 1H) ppm 1.84 (m, 1H)

184b: R_f 0.3 ($\text{AcOEt}:\text{Hex}$, 70 : 30). $[\alpha]_D^{25}$ - 56.8 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3441, 3175, 1683. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 6H), 6.00 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, système AB), 4.63 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, système AB), 4.51 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 3.82 (td, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, $J=11.7\text{Hz}$), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.56 (ddd, 1H, $J=3.7\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$, $J=11.6\text{Hz}$), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.91 (d, 3H, $J=1.3$), 1.85-1.84 (bp, 1H), 1.21 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 151.3, 137.8, 136.1, 128.6, 128.0, 127.9, 119.9, 112.0, 76.7, 71.9, 63.2, 57.0, 37.3, 25.0, 14.5, 12.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaS}$: 387.1354, trouvée: 387.1343 (-3.0 ppm).

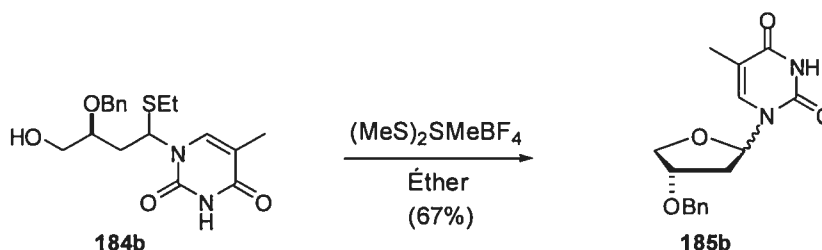
(+)-1-((S)-4-Benzoyloxy-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (189a).



À une solution 0.1M de **183a** dans l'éther (66 mg, 0.17 mmol) à température ambiante, on ajoute l'activateur de soufre $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{SMeBF}_4$ (49 mg, 0.25 mmol). La réaction est ensuite agitée jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 12 heures). Une solution de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%) est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (60 : 40) comme mélange éluant pour donner l'analogue de nucléoside **185a** (0.039 g, 76%) sous la forme d'un solide blanc dans un *rd* (**185a**:**185b**) de 10 : 1.

185a: R_f 0.2 (AcOEt : Hex, 70 : 30). $[\alpha]_D^{25} + 14.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 7.37-7.27 (m, 5H), 6.24 (dd, 1H, $J=2.1\text{Hz}$, 7.9Hz), 4.52 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.47 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.38 (dd, 1H, $J=1.6\text{Hz}$, 10.3Hz), 4.26 (dd, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, $J=4.9\text{Hz}$), 3.89 (dd, 1H, $J=3.7\text{Hz}$, 10.3Hz), 2.50 (ddd, 1H, $J=5.4\text{Hz}$, $J=7.9\text{Hz}$, $J=15.0\text{Hz}$), 2.26 (td, 1H, $J=1.9\text{Hz}$, $J=15.1\text{Hz}$), 1.75 (d, 3H, $J=1.3\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 150.4, 137.0, 136.7, 128.6, 128.1, 127.7, 119.9, 110.1, 85.2, 74.3, 71.1, 38.2, 12.4. SMHR calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ 303.1345, trouvée: 303.1344 (-0.3 ppm).

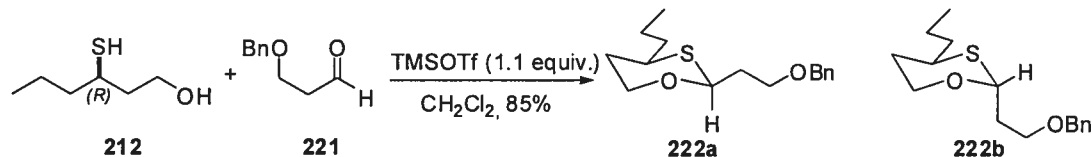
(+)-1-((*S*)-4-Benzoyloxy-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (189b).



Le composé **185b** est préparé à partir du thioaminal **188b** (42 mg, 0.11 mmol) par la procédure suivie pour générer **185a**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt:Hex (70:30) comme mélange éluant pour donner le thioaminal **185b** sous forme de solide blanc (22 mg, 67%) dans un *rd* (**185a**:**185b**) de 1:10.

185b: R_f 0.2 (AcOEt : Hex, 70 : 30). $[\alpha]^{25}_D + 1.1$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 3504, 3181, 1692. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.11 (dd, 1H, $J=1.2, 2.3$ Hz), 6.14 (t, 1H, $J=6.6$ Hz), 4.56 (d, 1H, $J=11.9$ Hz, système AB), 4.51 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, système AB), 4.34 (tdd, 1H, $J=1.9$ Hz, $J=3.9$ Hz, $J=5.8$ Hz), 4.21 (dd, 1H, $J=4.2$ Hz, $J=9.8$ Hz), 4.10 (ddd, 1H, $J=1.2$ Hz, $J=1.7$ Hz, $J=9.8$ Hz), 2.65 (dddd, 1H, $J=1.2$ Hz, $J=1.9$ Hz, $J=6.3$ Hz, $J=14.1$ Hz), 2.11 (ddd, 1H, $J=5.7$ Hz, $J=7.0$ Hz, $J=14.1$ Hz), 1.93 (d, 3H, $J=1.3$ Hz). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.1, 150.1, 137.5, 135.7, 128.7, 128.1, 127.8, 111.0, 87.5, 78.1, 74.0, 71.3, 38.4, 12.7. SMHR calculée pour C₁₆H₁₉N₂O₄ : 303.1345, trouvée : 303.1358 (4.3 ppm).

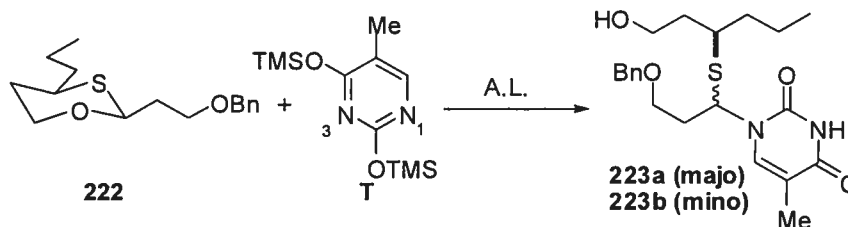
(+)-2-(S)-(2-(benzyloxy)ethyl)-4-(R)-propyl-1,3-oxathiane (222a) et 2-(R)-(2-(benzyloxy)ethyl)-4-(R)-propyl-1,3-oxathiane (222a).



À une solution 0.1 M d'aldéhyde **221** (0.530 g, 3.22 mmol) dans le CH₂Cl₂ à -40°C, on ajoute successivement **212** (0.393 g, 2.93 mmol) et TMSOTf (0.583 mL, 716 mg). La réaction est ensuite agitée à -40°C jusqu'à complétion par CCM (2 heures). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). Après avoir extrait la phase aqueuse à l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (10 : 90) comme solvants éluant pour donner **222a** et **222b** (0.70 g, 85%) dans un mélange inséparable (*rd* de 18 : 1 en faveur de **222a**) sous forme d'huile.

222a et 222b: R_f 0.33 (AcOEt : Hexanes, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25} + 46.5$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz) δ 7.37-7.31 (m, 4H, isomère **a**), 7.31-7.26 (m, 1H, isomère **a**), 5.08 (dd, 1H, J=5.9Hz, J=7.4Hz, isomère **b**), 4.88 (dd, 1H, J=5.4Hz, J=7.1Hz, isomère **a**), 4.53 (d, 1H, J=12.1Hz, isomère **a**), 4.49 (d, 1H, J=12.1Hz, isomère **a**), 4.17 (ddd, 1H, J=1.9Hz, J=3.5Hz, J=11.9Hz, isomère **a**), 3.91 (td, 1H, J=3.5Hz, J=11.9Hz, isomère **b**), 3.81 (dd, 1H, J=11.0Hz, J=12.5Hz, isomère **b**), 3.69-3.50 (m, 3H, isomère **a**), 3.11-2.99 (m, 1H, isomère **a**), 2.91 (m, 1H, 2.96-2.86), 2.28-2.16 (m, 1H, isomère **b**), 2.13-1.93 (m, 2H, isomère **a**), 1.78-1.35 (m, 6H, isomère **a**), 0.92 (t, 3H, J=6.9Hz, isomère **a**). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 138.4, 128.3, 127.6, 127.5, 80.4, 72.9, 69.9, 66.0, 42.2, 38.4, 36.2, 33.6, 19.3, 13.9. SMHR calculée pour C₁₆H₂₅O₂S: 281.1575, trouvée: 281.1569 (-0.4 ppm).

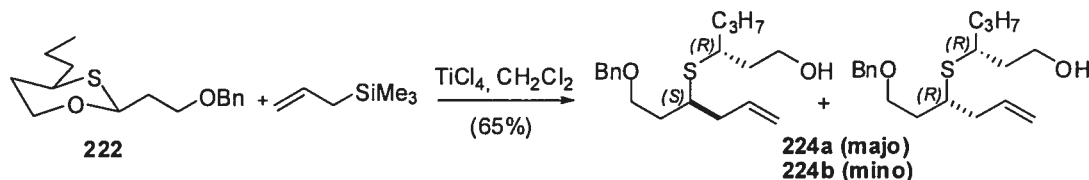
1-((*R*)-3-(benzyloxy)-1-((*R*)-1-hydroxyhexan-3-ylthio)propyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione et **1-((*S*)-3-(benzyloxy)-1-((*R*)-1-hydroxyhexan-3-ylthio)propyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione** (**223a-majo** et **223b-mino**).



À une solution 0.1 M de **222** (*rd* **222a** : **222b** ; 18 : 1) (0.020 g, 0.07 mmol) dans MeCN à 0°C, on ajoute successivement la thymine silylée (0.1 mL d'une solution 0.78M dans CH₂Cl₂, 0.078 mmol) et TiCl₄ (0.100 mL d'une solution à 1.0M dans CH₂Cl₂, 0.1 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 12 heures à 25°C. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3 fois) et successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hexanes (50 : 50) comme solvants éluants pour donner un mélange inséparable de thioaminals **223a** et **223b** (**223a** : **223b**; 1.2 : 1.0) (17.7 mg, 77%) sous forme d'huile.

223a et **223b** : R_f 0.09 (AcOEt : Hexanes , 50 : 50), IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3415, 3195, 1684. ¹H RMN (500 MHz) δ 9.11 (s, 1H, isomère **a**), 8.95 (s, 1H, isomère **b**), 7.37-7.23 (m, 5H, isomère **a** et **b**), 6.07 (t, 1H, J=7.3Hz, isomère **a**), 6.00 (t, 1H, J=7.5Hz, isomère **b**), 4.45 (s, 2H, isomères **a** et **b**), 3.87-23.78 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H, isomère **b**), 2.80-2.69 (m, 1H, isomère **a**), 2.13-2.02 (m, 1H), 2.08 (s, 3H, isomères **a** et **b**), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.69-1.15 (m, 13H), 0.89 (t, 3H, J=7.2Hz, isomère **b**), 0.81 (t, 3H, J=7.1Hz, isomère **a**) ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 163.7, 163.4, 151.7, 151.1, 137.9, 137.8, 136.5, 136.2, 128.58, 128.56, 128.0, 127.93, 127.90, 127.87, 112.3, 111.9, 73.4, 66.6, 66.5, 60.2, 59.8, 43.2, 41.7, 39.4, 38.3, 37.5, 36.7, 35.8, 35.3, 20.2, 19.9, 14.0, 13.8, 12.7. SMHR calculée pour C₂₁H₃₀O₄N₂NaS 429.1824, trouvée: 429.1813 (-1.2 ppm).

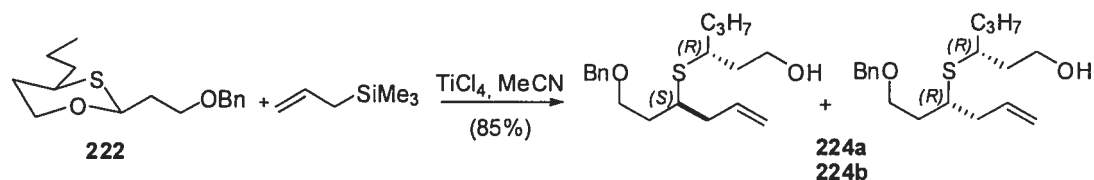
(R)-3-((S)-1-(benzyloxy)hex-5-en-3-ylthio)hexan-1-ol et **(R)-3-((R)-1-(benzyloxy)hex-5-en-3-ylthio)hexan-1-ol** (**224a** et **224b**).



À une solution 0.1 M de **222** (mélange **222a** :**222b** ; 18 :1) (0.040 g, 0.143 mmol) dans CH₂Cl₂ à -78°C, on ajoute successivement l'allyle de triméthylsilane (0.090 mL, 0.572 mmol) et TiCl₄ (0.157 mL d'une solution à 1.0M dans CH₂Cl₂, 0.157 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 2 heures à -78°C. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3 fois) et successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt :Hexanes (20 :80) comme solvants éluants pour donner le composé **224a** (30.2 mg, 65%) sous forme d'huile (le produit **224b** n'est pas observé).

224a : R_f 0.5 (AcOEt : Hexanes, 40 : 60), ¹H-RMN (400 MHz) δ 7.38-7.24 (m, 5H), 5.91-5.80 (m, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.52 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.49 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.58 (td, 1H, J=5.8Hz, J=9.5Hz), 2.95 (qd, 1H, J=6.1Hz, J=8.2Hz), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.36 (t, 2H, J=6.6Hz), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H) ppm 1.49-1.40 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J=7.3Hz). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 138.5, 135.6, 128.5, 127.9, 127.8, 117.4, 73.1, 67.7, 60.8, 42.9, 41.870, 40.6, 38.6, 37.8, 35.0, 20.1, 14.2. SMHR calculée pour C₁₆H₃₁O₂S 323.2045, trouvée: 323.2039 (0.1 ppm).

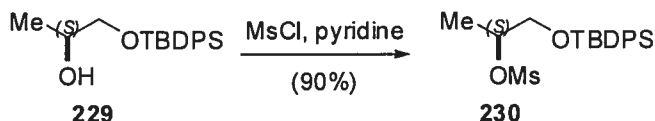
Le produit minoritaire (arbitrairement **222b**, obtenu par le procédure ci-dessus) a pu être obtenu majoritairement par la procédure suivante :



À une solution 0.1 M de **222** (mélange **224a** : **224b** ; 18 : 1) (0.020 g, 0.07 mmol) dans MeCN à 0°C, on ajoute successivement l'allyle de triméthylesilane (0.090 mL, 0.572 mmol) et TMSOTf (0.019 mL, 0.142 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 2 heures à 0°C. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3 fois) et successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hexanes (10 : 90) comme solvants éluants pour donner les composés **224a** et **224b** (19.5 mg, 85%) sous forme d'huile dans un mélange inséparable (**224a** : **224b** ; 1 : 3, ratio pris au triplet à 0.91 et 0.89 ppm).

224a et **224b** : R_f 0.5 (AcOEt : Hexanes, 40 : 60), ¹H-RMN (400 MHz) δ 7.38-7.24 (m, 5H, isomères **a** et **b**), 5.91-5.80 (m, 1H, isomères **a** et **b**), 5.12-5.07 (m, 1H, isomères **a** et **b**), 5.07-5.05 (m, 1H, isomères **a** et **b**), 4.52 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.49 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 3.86-3.78 (m, 1H, isomères **a** et **b**), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 1H, isomères **a** et **b**), 2.99-2.91 (m, 1H, isomères **a** et **b**), 2.85-2.79 (m, 1H, isomères **a** et **b**), 2.42-2.34 (m, 2H, isomères **a** et **b**), 2.03-1.83 (m, 3H, isomères **a** et **b**), 1.81-1.62 (m, 3H, isomères **a** et **b**), 1.61-1.51 (m, 2H, isomères **a** et **b**), 1.49-1.40 (m, 2H, isomères **a** et **b**), 0.91 (t, 3H, J=7.3Hz, isomère **a**), 0.89 (t, 3H, J=7.2Hz, isomère **b**). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 138.5, 135.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 126.8, 117.5, 117.4, 73.2, 73.1, 67.72, 67.68, 61.1, 60.9, 42.9, 42.5, 41.9, 41.4, 40.6, 38.58, 38.55, 37.8, 37.6, 35.1, 35.0, 20.10, 20.05, 14.2. SMHR calculée pour C₁₆H₃₁O₂S : 323.2045, trouvée : 323.2036 (-1.0 ppm).

(-)-(S)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl methanesulfonate (230).

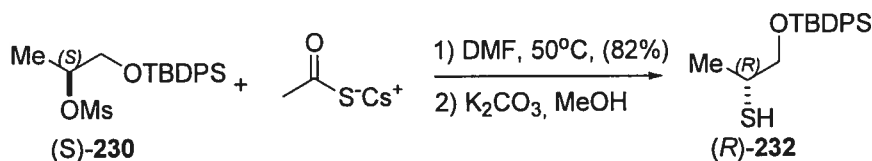


À une solution 0.2M de l'alcool **229** (11.1 g, 35.3 mmol) dans CH₂Cl₂ à 0°C, on ajoute Et₃N (14.8 mL, 106 mmol) et MsCl (6.96 mL, 88.3 mmol). La réaction est ensuite agitée à 0°C pendant 2 heures. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH₄Cl). Après avoir extrait la phase aqueuse à l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (10 : 90) pour donner **230** (12.6 g, 90%) sous forme de solide blanc. Ce dernier peut-être recristallisé dans un mélange éther : hexanes.

(S)-230: R_f 0.19 (AcOEt :Hexanes, 10 : 90). P_{fus} =64-65 °C. [α]_D²⁵ - 7.6 (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.59 (m, 4H), 7.51-7.35 (m, 6H), 4.84 (dp, 1H, J=3.8Hz, J=6.5Hz), 3.76 (dd, 1H, J=6.8Hz, J=11.4Hz), 3.66 (dd, 1H, J=3.8Hz, J=11.4Hz), 2.99 (s, 3H), 1.38 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.07 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 135.7, 135.6, 132.9, 132.8, 130.1, 128.0, 80.4, 66.7, 38.6, 26.9, 19.3, 18.0. SM (FAB+, NBA) m/z 393.1 (M+H, 9), 335.0 (25), 297.1 (24), 277.0 (100), 257.1 (52). SMHR calculée pour C₂₀H₂₉O₄O₄S : 393.1555, trouvée : 393.1542 (-3.5 ppm). Anal. Calculée pour C₂₀H₂₈O₄SSi: C 61.19, H 7.19; trouvée : C 61.03, H 7.17.

(R)-230: Obtenu à partir de **(R)-229** par la même procédure. [α]_D²⁵ + 7.8 (c 1.0, CH₂Cl₂).

(R)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propane-2-thiol (232).

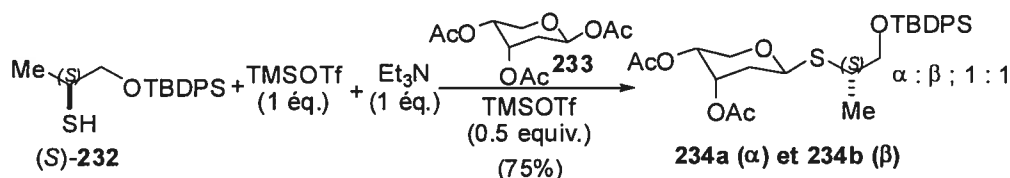


À une solution 0.3M d'acide thioacétique (1.71 ml, 23.9 mmol) dans le méthanol à 25°C, on ajoute Cs₂CO₃ (6.8 g, 20.8 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heures avant d'être évaporé sous pression réduite et dissous dans le DMF (0.3M). Le mésylate (S)-**230** est alors ajouté et on amène le mélange réactionnel à 60°C pendant 20 heures. La réaction est parachevée à l'eau distillée. Après avoir extrait la phase aqueuse avec un mélange éther : hexanes (50:50), les phases organiques sont combinées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est repris dans le méthanol (100mL) et additionné de K₂CO₃ (2.8g, 20.3 mmol). Après 30 minutes d'agitation à la température de la pièce, le mélange est filtré sur célite, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant Éther:Hex (2.5:97.5) pour donner le thiol (R)-**232** (2.8g, 82%) sous forme d'huile.

(R)-**232**: R_f 0.6 (Éther:Hexanes, 10 : 90). $[\alpha]^{25}_D - 1.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.67 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 6H), 3.63 (dd, 1H, J=0.9Hz, J=6.3Hz), 3.12-3.03 (m, 1H), 1.82 (d, 1H, J=6.2Hz), 1.32 (d, 3H, J=6.8Hz), 1.09 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 135.7, 133.5, 129.9, 127.8, 70.7, 37.1, 27.0, 20.7, 19.4. Anal. Calculée pour C₁₉H₂₆OSSi: C 69.04, H 7.93, S 9.70; trouvée : C 61.19, H 8.15, S 9.58.

(S)-**232**: Obtenu par la même procédure à partir de (R)-**230**. $[\alpha]^{25}_D + 1.9$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

(-)-(3*R*,4*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)propan-2-ylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl diacetate (**234a**) et (+)-(3*R*,4*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)propan-2-ylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl diacetate (**234b**).



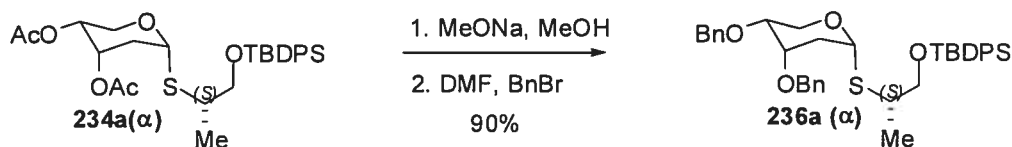
À une solution 0.2M de (S)-**232** (0.100 g, 0.303 mmol) dans CH₂Cl₂ à 0°C, on ajoute Et₃N (0.047 mL, 0.333 mmol) et TMSOTf (0.055 mL, 0.303 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 5 minutes à 0°C, après quoi le bain de glace est enlevé et

on poursuit l'agitation à la température de la pièce pendant 30 minutes. La réaction est à nouveau amenée à 0°C et le pyranose **233** (0.079 g, 0.303) est ajouté. Après 90 minutes d'agitation à 0°C, la réaction est parachevée avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3 fois) et successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (2.5 : 97.5) pour donner les thioglycosides **234a** et **234b** (0.120 g, 75%) sous forme d'huile.

(*R*)-**234a**: *R*_f 0.27 (AcOEt:Hexanes, 20 : 80). [α]_D²⁵ - 120 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 1745. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.62 (m, 4H), 7.48-7.35 (m, 6H), 5.36 (t, 1H, J=4.4Hz), 5.27-5.20 (m, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.19 (dd, 1H, J=2.3Hz, J=12.5Hz), (dd, 1H, J=5.8Hz, J=10.2Hz), 3.67 (dd, 1H, J=4.7Hz, J=12.4Hz), 3.64 (dd, 1H, J=6.9Hz, J=10.1Hz), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (td, 1H, J=4.2Hz, J=14.1Hz), 1.30 (d, 3H, J=7.1Hz), 1.06 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 170.4, 170.0, 135.7, 133.6, 129.8, 127.8, 79.3, 68.8, 67.7, 66.5, 61.9, 41.0, 32.3, 27.0, 21.10, 21.05, 19.4, 18.2. SM (FAB+, NBA) *m/z* 531.7 (M+H, 36), 473.4 (46), 413.1 (24), 201.1 (67), 140.9 (100). Anal. Calculée pour C₂₈H₃₈O₆SSi: C 63.36, H 7.22; trouvée : C 63.29, H 7.24.

(*R*)-**234b**: *R*_f 0.16 (AcOEt:Hexanes, 20 : 80). [α]_D²⁵ + 9.1 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 1745. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.63 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 6H), 5.06-5.00 (m, 1H), 5.0-4.92 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H, J=6.0Hz, J=6.9Hz), 3.94 (dd, 1H, J=3.5Hz, J=12.9Hz), 3.90 (dd, 1H, J=4.3Hz, J=10.2Hz), 3.58 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=10.1Hz), 3.36 (dd, 1H, J=1.8Hz, J=12.9Hz), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, J=6.8Hz), 1.06 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 170.6, 170.2, 135.8, 133.8, 133.6, 129.82, 129.78, 127.8, 80.5, 68.7, 68.6, 66.7, 66.4, 43.0, 32.8, 27.0, 21.2, 21.1, 19.4, 18.4. SM (FAB+, NBA) *m/z* 531.7 (M+H, 20), 473.4 (8), 413.1 (7), 201.1 (66), 140.9 (100). Anal. Calculée pour C₂₈H₃₈O₆SSi: C 63.36, H 7.22; trouvée : C 63.19, H 7.16.

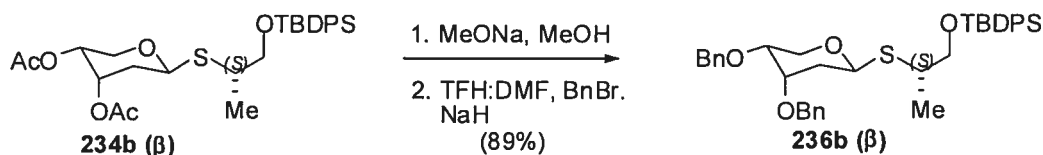
(+)-((*S*)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-4,5-bis(benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2-ylthio)propoxy) (*tert*-butyl)diphenylsilane (**236a**).



À une solution 0.2M de **234a** (1.8 g, 3.4 mmol) dans MeOH à 25°C, on ajoute MeONa (0.68 mL d'une solution à 1.0M dans MeOH, 0.68 mmol). Le mélange réactionnel est agité jusqu'à complétion par CCM (2 heures), après quoi on neutralise le milieu en ajoutant la résine amberlite (R-120 H+). Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite et évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange THF : DMF (90 : 10) pour obtenir une solution à 0.2 M qui est refroidie à 0°C. Le BnBr (1.1 mL, 9.2 mmol) et le NaH (286 mg en suspension 60% dans l'huile, 11.9 mmol) sont ensuite ajoutés par petite portion. Le bain de glace est retiré et après 4h d'agitation à 25°C, la réaction est parachevée avec une solution saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (3 fois) et successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (5 : 95) pour donner le thioglycosides **236a** (1.9 g, 90%) sous forme d'huile.

236a: R_f 0.17 (AcOEt:Hexanes, 5 : 95). $[\alpha]_D^{25} + 8.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.64 (m, 4H), 7.45-7.25 (m, 16H), 5.20 (dd, 1H, J=4.6Hz, J=5.4Hz), 4.64 (s, 2H), 4.59 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 4.55 (d, 1H, J=12.3Hz, système AB), 3.91 (dd, 1H, J=2.8Hz, J=11.7Hz), 3.84 (td, 1H, J=2.9Hz, J=6.3Hz), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.30 (d, 3H, J=7.0Hz), 1.05 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 138.6, 138.5, 135.7, 133.7, 129.8, 128.5, 127.82, 127.80, 127.77, 127.7, 119.8, 78.9, 73.6, 72.8, 71.4, 71.0, 68.7, 62.9, 40.9, 33.8, 27.0, 19.4, 18.4.

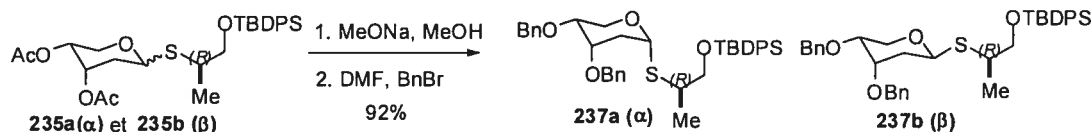
(-)-((*S*)-2-((2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis(benzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylthio)propoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (**236b**).



Par une procédure identique à celle employée générer **236a**, **236b** (1.82 g, 89%) est obtenu sous forme d'huile incolore à partir de **234b**.

236b: R_f 0.11 (AcOEt:Hexanes, 5:95). $[\alpha]_D^{25} - 94$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.63 (m, 4H), 7.46-7.25 (m, 16H), 4.72 (d, 1H, $J=12.0\text{Hz}$, système AB), 4.63 (d, 1H, $J=12.0\text{Hz}$, système AB), 4.57 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$, système AB), 4.52 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$, système AB), 4.05 (dd, 1H, $J=3.8\text{Hz}$, $J=12.4\text{Hz}$), 3.92 (dd, 1H, $J=4.3\text{Hz}$, $J=9.9\text{Hz}$), 3.60-3.53 (m, 3H), 3.15 (dd, 1H, $J=1.7\text{Hz}$, $J=12.3\text{Hz}$), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.20 (td, 1H, $J=9.4\text{Hz}$, $J=12.8\text{Hz}$), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.06 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 138.6, 138.4, 135.8, 133.9, 133.7, 129.7, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.74, 127.69, 127.63, 127.60, 80.8, 75.2, 71.5, 71.1, 70.1, 68.8, 65.6, 60.5, 42.7, 42.6, 36.2, 33.4, 31.7, 29.2, 27.0, 22.8, 19.5, 18.6, 14.34, 14.27. SMHR calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{NaSSi}$ 649.2784, trouvée: 649.2780 (-0.2 ppm).

((*R*)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-4,5-bis(benzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylthio)propoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (**237a**) et ((*R*)-2-((2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis(benzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylthio)propoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (**237b**).



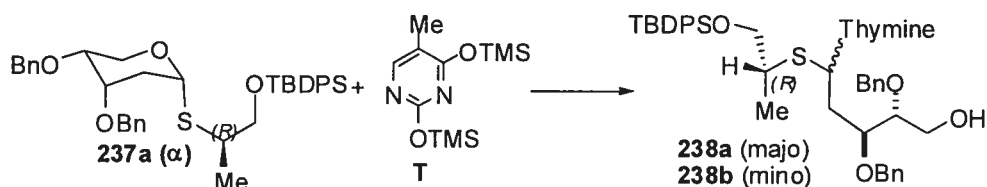
Les composés **237a** et **237b** sont préparés à partir d'un mélange de thioglycosides non purifiés **235a** et **235b** (**235a**:**235b** ; 1:1) (1.0 g, 1.9 mmol) obtenu en couplant (*R*)-**232** à **233** par la procédure suivie pour générer **234a** et **234b**. Le mélange réactionnel est

purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme éluant AcOEt:Hex (5 : 95) pour donner les thiofuranosides **237a** et **237b** sous forme d'huile incolore (1.1 g, 92%).

(*R*)-**237a**: R_f 0.19 (AcOEt:Hexanes, 5 : 95). $[\alpha]_D^{25} - 63$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.63 (m, 4H), 7.46-7.25 (m, 16H), 5.23 (t, 1H, $J=4.8$ Hz), 4.66 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H, $J=2.7$ Hz, $J=11.7$ Hz), 3.67 (dd, 1H, $J=6.1$ Hz, $J=11.5$ Hz), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.41 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.09 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 138.71, 138.67, 135.89, 135.85, 133.91, 133.87, 129.9, 128.6, 128.0, 127.9, 79.7, 73.7, 73.0, 71.5, 71.0, 68.6, 62.9, 42.5, 34.0, 27.1, 19.6, 18.8. SM (FAB+, NBA) m/z 625.5 (M⁺, 53), 569.7 (39), 485.6 (30), 189.1 (100).

(*R*)-**237b**: R_f 0.10 (AcOEt:Hexanes, 5:95). $[\alpha]_D^{25} + 39.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.63 (m, 4H), 7.46-7.25 (m, 16H), 4.74 (d, 1H, $J=12.7$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J=11.6$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 4.58 (dd, 1H, $J=3.6$ Hz, $J=8.2$ Hz), 4.49 (d, 1H, $J=12.8$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J=3.8$ Hz, $J=12.4$ Hz), 3.85 (dd, 1H, $J=4.6$ Hz, $J=10.1$ Hz), 3.76 (dd, 1H, $J=3.6$ Hz, $J=8.2$ Hz), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.94 (td, 1H, $J=3.2$ Hz, $J=12.6$ Hz), 1.30 (d, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.04 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 138.7, 138.4, 135.7, 133.73, 133.70, 129.8, 128.5, 128.4, 128.0, 127.83, 127.80, 127.7, 127.63, 127.61, 80.0, 75.3, 71.4, 71.1, 70.1, 69.2, 66.0, 40.8, 39.7, 33.2, 27.0, 19.4, 18.1. SM (FAB+, NBA) m/z 627.5 (M⁺H, 53), 307.0 (27), 289.0 (14), 189.1 (50), 154.0 (100).

1-((3*R*,4*S*,6*R*,8*R*)-4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-8,12,12-trimethyl-1,11,11-triphenyl-2,10-dioxa-7-thia-11-silatridecan-6-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione et 1-((3*R*,4*S*,6*S*,8*R*)-4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-8,12,12-trimethyl-1,11,11-triphenyl-2,10-dioxa-7-thia-11-silatridecan-6-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**238a** et **238b**).

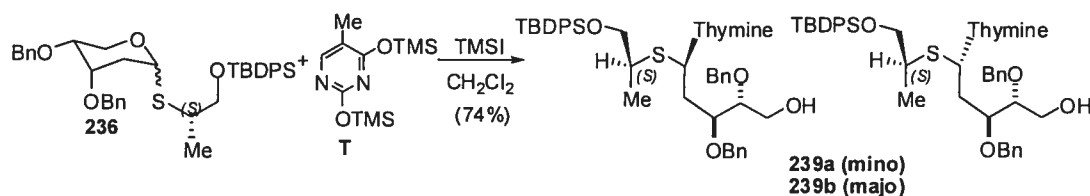


Les composés **238a** et **238b** sont préparés à partir d'un mélange de thioglycosides **237a** et **237b** (**235a**:**235b** ; 1:1) (75.1 mg, 0.12 mmol) par la procédure décrite pour former **239a** et **239b**. Notons cependant que la réaction est effectuée dans l'acétonitrile et que l'on retire le bain de glace sèche après l'ajout de la base azotée (la réaction est donc agitée 3 heures à 25°C après l'ajout de la base). Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme éluant AcOEt:Hex (50 : 50) pour donner un mélange de **238a** et **238b** (**238a**:**238b** ; 2:1) sous forme d'huile incolore (0.045 g, 50%).

238a et **238b**: R_f 0.13 (AcOEt : Hexanes, 50 : 50). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3444, 3175, 1683. ^1H -RMN (500 MHz) δ 8.35-8.23 (bp, 1H, isomère **a**), 8.23-8.11 (bp, 1H, isomère **b**), 7.70-7.63 (m, 4H, isomère **b**), 7.63-7.59 (m, 4H, isomère **a**), 7.46-7.22 (m, 17H, isomère **a** et **b**), 6.08 (dd, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, $J=14.4\text{Hz}$, isomère **a**), 5.91 (t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, isomère **b**), 4.76-4.49 (m, 4H), 3.85 (dt, 1H, $J=4.1\text{Hz}$, $J=5.9\text{Hz}$, isomère **b**), 3.82-3.46 (m, 10H, isomère **a** et **b**), 2.94-2.86 (m, 1H, isomère **a**), 2.78-2.72 (m, 1H, isomère **b**), 2.14-2.01 (m, 4H, isomère **a** et **b**), 2.00-1.95 (m, 1H, isomère **a**), 1.90 (d, 3H, $J=1.0\text{Hz}$, isomère **a**), 1.82 (d, 3H, $J=0.9\text{Hz}$), 1.30 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, isomère **b**), 1.26 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, isomère **a**), 1.06 (s, 9H, isomère **a**), 1.05 (s, 9H, isomère **b**). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 163.2, 150.8, 150.7, 138.0, 137.95, 137.85, 137.8, 135.72, 135.69, 135.66, 135.65, 133.5, 133.4, 133.33, 133.31, 129.94, 129.93, 129.86, 129.8, 128.69, 128.66, 128.63, 128.56, 128.2, 128.1, 127.99, 127.98, 127.87, 127.85, 127.8, 112.0, 111.8, 80.4, 80.1, 76.2, 73.3, 72.9, 72.6, 72.5, 67.8, 67.4, 61.3, 60.9, 42.7, 42.2, 37.8,

36.9, 26.95, 26.89, 19.45, 19.44, 18.7, 18.4, 12.8, 12.7. SMHR calculée pour $C_{43}H_{52}N_2O_6NaSSi$: 775.3213, trouvée : 775.3208 (0.1 ppm).

1-((3*R*,4*S*,6*R*,8*S*)-4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-8,12,12-trimethyl-1,11,11-triphenyl-2,10-dioxa-7-thia-11-silatridecan-6-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione et **1-((3*R*,4*S*,6*S*,8*S*)-4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)-8,12,12-trimethyl-1,11,11-triphenyl-2,10-dioxa-7-thia-11-silatridecan-6-yl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione** ((-)-**239a** et (+)-**239b**).



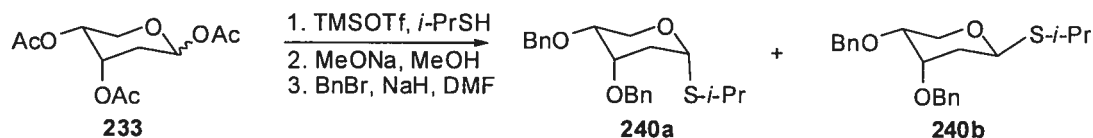
À une solution 0.2 M de **236a:236b** (1:1) (0.070 g, 0.12 mmol) dans CH_2Cl_2 à -40°C , on ajoute TMSI (0.24 mL d'une solution à 1.0M dans CH_2Cl_2 , 0.24 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures avant l'addition de la thymine silylée (0.429 mL d'une solution 0.89M dans CH_2Cl_2 , 0.36 mmol). Après trois heures d'agitation supplémentaire à -40°C , la réaction est parachevée avec une solution saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3 fois) et successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant $\text{AcOEt}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30:70) pour donner **239a** et **239b** (**239a:239b**; 1.0:1.1) (67 mg, 74%) sous forme d'huile.

239a (mino) : R_f 0.47 ($\text{AcOEt} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 50 : 50). $[\alpha]_D^{25} - 40$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3420, 1683. ^1H RMN (400 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 4H), 7.46 (m, 17H), 6.07 (t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.66 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.65 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.61 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.42 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.59 (dd, 1H, $J=4.6\text{Hz}$, $J=8.6\text{Hz}$), 3.51 (dd, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$), 2.89-2.81 (m, 1H),

2.04-1.97 (m, 3H), 1.88 (d, 3H, $J=1.0\text{Hz}$), 1.22 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.06 (s, 9H) ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 163.1, 150.5, 138.0, 137.7, 136.4, 135.74, 135.69, 133.3, 129.9, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.92, 127.87, 127.8, 127.7, 111.7, 80.3, 72.9, 72.6, 67.9, 61.3, 57.1, 42.3, 37.8, 26.9, 19.5, 18.4, 12.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{NaSSi}$: 775.3213, trouvée : 775.3214 (0.8 ppm).

239b (majo): R_f 0.36 (AcOEt : CH_2Cl_2 , 50 : 50). $[\alpha]_D^{25} + 9.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3424, 3172, 1684. ^1H RMN (500 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 16H), 7.24 (s, 1H), 6.13 (dd, 1H, $J=3.5\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 4.69 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 4.66 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 4.61 (d, 1H, $J=10.7\text{Hz}$), 4.54 (d, 1H, $J=10.7\text{Hz}$), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.64 (td, 1H, $J=4.0\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$), 3.57 (dd, 1H, $J=5.8\text{Hz}$, $J=10.4\text{Hz}$), 3.52 (dd, 1H, $J=6.5\text{Hz}$, $J=10.4\text{Hz}$), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.09 (dd, 1H, $J=3.1\text{Hz}$, $J=9.8\text{Hz}$), 1.83 (d, 3H, $J=1.0\text{Hz}$), 1.36 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$), 1.05 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 163.1, 150.9, 137.9, 137.8, 135.9, 135.7, 133.3, 129.9, 128.7, 128.6, 128.23, 128.15, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 112.1, 80.1, 73.3, 72.5, 67.3, 60.9, 42.7, 36.9, 26.9, 19.4, 18.7, 12.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{NaSSi}$: 775.3213, trouvée : 775.3213 (0.7 ppm).

(-)-(2*R*,4*S*,5*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-2-(isopropylthio)tetrahydro-2*H*-pyran (240a) et (+)-(2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-2-(isopropylthio)tetrahydro-2*H*-pyran (240b).

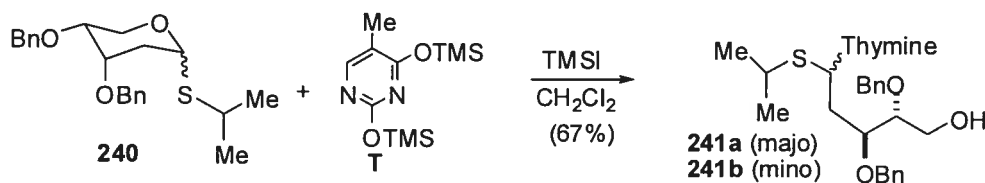


Les composés **240a** et **240b** sont préparés à partir de **233** (990 mg, 3.8 mmol) par la procédure décrite pour former **234a** et **234b** et ensuite déacétylés et benzylés par la procédure employée pour générer **236a**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme éluant AcOEt:Hex (10 : 90) pour donner les thioglycosides **240a** et **240b** (**240a:240b** ; 1 : 2) sous forme d'huile incolore (1.2 g, 85%).

240a : R_f 0.25 (AcOEt : Hexanes, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25} - 129.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (500 MHz) δ 7.40-7.27 (m, 10H), 5.31 (dd, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, $J=5.6\text{Hz}$), 4.68 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (dd, 1H, $J=2.8\text{Hz}$, $J=11.7\text{Hz}$), 3.90 (td, 1H, $J=3.1\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$), 3.83 (dd, 1H, $J=6.1\text{Hz}$, $J=11.7\text{Hz}$), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.09 (sept., 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.32 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.29 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 138.63, 138.56, 128.48, 128.47, 127.8, 127.72, 127.68, 127.65, 78.9, 73.7, 73.1, 71.4, 71.0, 62.9, 35.0, 33.9, 23.9. SMHR calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{S}$ 373.1759, trouvée: 373.1832 (0.10 ppm).

240b : R_f 0.13 (AcOEt : Hexanes, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25} + 42.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H -RMN (500 MHz) δ 7.42-7.24 (m, 10H), 4.75 (d, 1H, $J=12.6\text{Hz}$, système AB), 4.67 (d, 1H, $J=12.6\text{Hz}$, système AB), 4.66 (dd, 1H, $J=3.0\text{Hz}$, $J=9.6\text{Hz}$), 4.59 (d, 1H, $J=12.3\text{Hz}$), 4.54 (d, 1H, $J=12.3\text{Hz}$), 4.22 (dd, 1H, $J=3.7\text{Hz}$, $J=12.4\text{Hz}$), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.34 (dd, 1H, $J=1.5\text{Hz}$, $J=12.3\text{Hz}$), 3.18 (sept., 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.31 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$), 1.29 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 138.6, 138.4, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.64, 127.59, 70.0, 75.4, 71.5, 71.0, 70.0, 65.9, 34.9, 33.2, 24.0, 23.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{S}$ 373.1759, trouvée: 373.1832 (0.06 ppm).

1-((1*R*,3*S*,4*R*)-3,4-bis(benzyloxy)-5-hydroxy-1-(isopropylthio)pentyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione et 1-((1*S*,3*S*,4*R*)-3,4-bis(benzyloxy)-5-hydroxy-1-(isopropylthio)pentyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**241a** et **241b**).



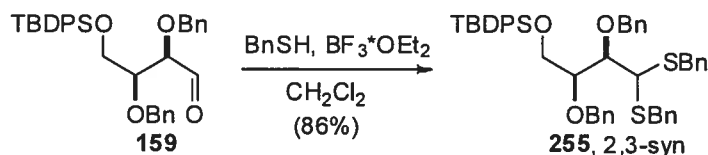
Les composés **241a** et **241b** sont préparés à partir d'un mélange de thioglycosides **237a** et **237b** (**235a**:**235b** ; 1:2) (50 mg, 0.134 mmol) par la procédure décrite pour former **239a** et **239b**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de

silice avec comme éluant AcOEt:CH₂Cl₂ (30 : 70) pour donner un mélange de **241a** et **241b** (**241a**:**241b** ; 2 : 1) sous forme d'huile incolore (44.6 mg, 67%).

241a et **241b** : R_f 0.25 (AcOEt : CH₂Cl₂, 30 : 70). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3447, 1683. ¹H RMN (500 MHz) δ 8.84 (s, 1H, isomère a), 8.70 (s, 1H, isomère b), 7.48-7.26 (m, 11H, isomères a et b), 6.17-6.09 (m, 1H, isomères a et b), 4.77-4.52 (m, 4H), 3.88-3.83 (m, 1H, isomère b), 3.81 (dd, 1H, J=3.8Hz, J=11.9Hz, isomère a), 3.78-3.71 (m, 2H, isomère a et b), 3.68-3.62 (m, 1H, isomers et b), 3.58-3.53 (m, 1H, isomère b), 2.89-2.81 (m, 1H, isomère a), 2.81-2.74 (m, 1H, isomère b), 2.20-2.00 (m, 4H, isomers a et b), 1.92 (s, 3H, isomères a et b), 1.33 (d, 3H, J=6.6Hz, isomère a), 1.27 (d, 3H, J=6.5Hz, isomère b), 1.19 (d, 3H, J=6.9Hz, isomère a), 1.16 (d, 3H, J=6.9Hz, isomère b). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 163.6, 163.5, 151.1, 150.8, 138.01, 137.98, 137.91, 137.85, 136.4, 136.2, 128.7, 128.61, 128.58, 128.3, 128.11, 128.08, 128.02, 127.95, 127.8, 112.1, 111.8, 80.4, 80.2, 76.7, 76.3, 73.4, 72.9, 72.6, 72.5, 61.3, 60.9, 56.8, 55.8, 37.7, 36.9, 35.3, 23.92, 23.86, 23.1, 23.0, 12.8. SMHR calculée pour C₂₇H₃₅N₂O₅S 499.2188, trouvée: 499.2256 (-1.0 ppm).

Partie expérimentale : Chapitre 4

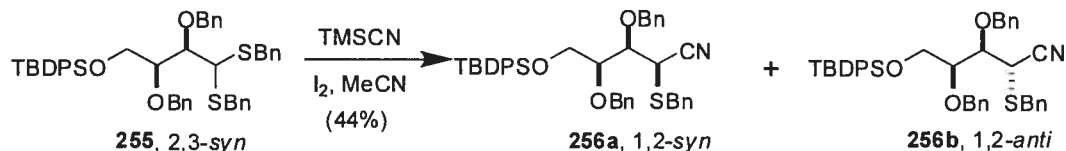
(+)-((2*S*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4,4-bis(benzylthio)butoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (255).



À une solution 0.1M de l'aldéhyde **159** (3.17 g, 5.9 mmol) dans CH_2Cl_2 à -40°C , on ajoute le benzylthiol (1.5 ml, 13.0 mmol) et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.9 ml, 7.1 mmol). La réaction est ensuite agitée à -40°C jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 1-2 heures). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant Ether : Hex (10 : 90) pour donner le dithioacetal **255** (3.88g, 86%) sous forme d'huile.

255 : R_f 0.65 (AcOEt : Hex, 30 : 70). $[\alpha]_D^{25} +40$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.58 (m, 4H), 7.49-7.10 (m, 26H), 4.82 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.64 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.37 (m, 2H), 3.99 (dd, 1H, $J=4.1\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$), 3.93 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 5H), 3.58 (dd, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, $J=10.7\text{Hz}$), 1.05 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 138.7, 138.5, 138.4, 138.2, 135.8, 133.5, 133.4, 129.8, 129.8, 129.4, 129.2, 128.6, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.79, 127.6, 127.4, 127.1, 127.0, 81.5, 80.3, 74.9, 73.4, 63.1, 51.5, 36.2, 35.5, 27.0, 19.3. SM (ES, MS/MS TOF : m/z 791.3195 (15, $\text{M}+\text{Na}$).

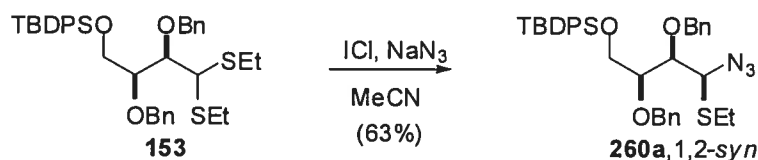
(2*R*,3*R*,4*S*)-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzylthio)-5-(*tert*butyldiphenylsilyloxy) pentanenitrile et (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzylthio)-5-(*tert*butyldiphenylsilyloxy) pentanenitrile (**256a** et **256b**).



À une solution 0.1M de **255** (100 mg, 0.13 mmol) dans MeCN à 0°C, on ajoute successivement le TMSCN (35 µl, 0.26 mmol) et I₂ (49.5 mg, 0.195 mmol). La réaction est ensuite agitée à 25°C jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 30 min.). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (5: 95) comme mélange éluant pour donner **256a** et **256b** (rd 2 :1, 38.7mg, 44%) sous forme d'huile.

256a et **256b** (rd 2 :1). R_f 0.31 (AcOEt : Hex, 10 : 9). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.62 (m, 10H, isomère **a** et **b**), 7.53-7.20 (m, 15H, isomères **a** et **b**), 5.66 (s, 1H, isomère **a**), 5.56 (s, 1H, isomère **b**), 4.72 (d, 1H, J=11.0Hz, système AB, isomère **b**), 4.61 (d, 1H, J=11.4Hz, système AB, isomère **a**), 4.59-4.52 (m, 4H), 4.48 (d, 1H, J=11.4Hz, système AB, isomère **a**), 4.40 (d, 1H, J=11.3Hz, système AB, isomère **b**), 4.23 (s, 2H, isomère **a**), 4.16 (dt, 1H, J=4.1Hz, J=5.2Hz, isomère **b**), 4.06-3.85 (m, 4H, isomères **a** et **b**), 3.82 (da, 2H, J=5.2Hz, isomère **a**), 3.76 (s, 2H, isomère **a**), 3.68 (s, 2H, isomère **b**), 2.77 (dd, 1H, J=5.9Hz, J=13.8Hz, isomère **a**), 2.65 (dd, 1H, J=4.1Hz, J=6.2Hz, isomère **a**), 2.62 (dd, 1H, J=4.0Hz, J=6.2Hz, isomère **b**), 2.56 (dd, 1H, J=6.2Hz, J=13.7Hz, isomère **b**), 1.08 (s, 9H, isomère **b**), 1.04 (s, 9H, isomère **a**). SMHR calculée pour C₄₂H₄₆NO₃SiS: 672.2968, trouvée: 672.2986 (2.7 ppm).

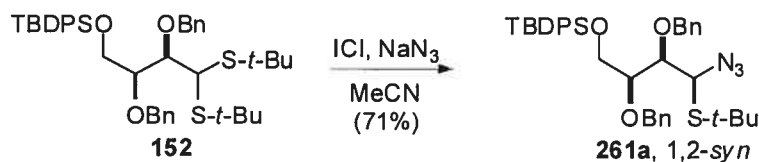
(-)-((2*S*,3*R*,4*S*)-4-azido-2,3-bis(benzyloxy)-4-(ethylthio)butoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (**260a**).



Par la procédure suivie pour générer **261a**, **260a** (61.4 mg, 63%) est obtenu sous forme d'huile à partir de **153** (100mg, 0.156 mmol), après chromatographie éclair sur gel de silice avec éther:Hex (10 : 90) comme mélange éluant (aucune trace de **260b** n'est détectée).

260a : R_f 0.38 (AcOEt : Hex, 5 : 95). $[\alpha]_D^{25}$ -21.3 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 2105. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.66 (m, 4H), 7.50-7.24 (m, 16H), 4.86 (d, 1H, J=10.9Hz, système AB), 4.79 (d, 1H, J=10.9Hz, système AB), 4.60 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.52 (d, 1H, J=11.6Hz, système AB), 4.47 (d, 1H, J=5.3Hz), 4.00 (t, 1H, J=5.2Hz), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 2.64 (q, 2H, J=7.4Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.4Hz), 1.09 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 138.5, 138.1, 135.8, 130.0, 129.9, 128.39, 128.35, 128.3, 128.0, 128.0, 127.9, 127.7, 81.5, 80.6, 75.5, 73.3, 68.2, 62.8, 27.0, 25.7, 19.3, 15.0. SMHR calculée pour C₃₆H₄₃N₃O₃SiSNa : 648.2692 , trouvée : 648.2707 (2.3 ppm).

(-)-((2*S*,3*R*,4*S*)-1-azido-2,3-bis(benzyloxy)-4-(*tert*-butylthio)butoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (**261a**).

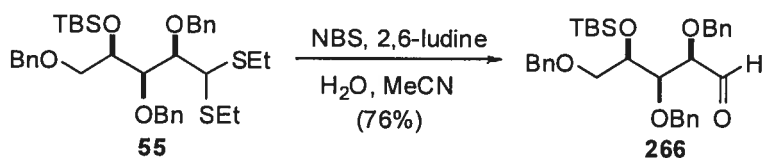


À une solution 0.15 M de NaN₃ dans MeCN (360 mg, 5.5 mmol) à 0°C, on ajoute goutte-à-goutte le ICl (5.5 mL, solution 1.0M dans MeCN, 5.5 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 30 minutes à 0°C, puis amené à -40°C pour être additionné goutte-à-goutte de dithioacétal **152** (0.75 g, 1.1 mmol) dilué à 0.15M dans

MeCN. Le mélange réactionnel est ensuite agité à -40°C jusqu'à complétion par CCM (1 heure, attention le produit a pratiquement le même R_f que le dithioacétal de départ). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (5 : 95) pour donner l'azidure **261a** (0.49g, 71%) sous forme d'huile (**261b** n'a pas été observé).

261a : R_f 0.3 (AcOEt : Hex, 5 : 95). $[\alpha]^{25}_D$ -65 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 2112. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.62 (m, 4H), 7.44-7.22 (m, 16H), 4.81 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$), 4.53 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$), 4.40 (d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 4.03 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.07 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 138.6, 138.1, 135.8, 133.3, 133.1, 130.0, 129.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.91, 127.85, 127.7, 127.6, 82.5, 81.0, 75.5, 73.4, 65.4, 62.9, 43.7, 31.344, 27.0, 19.3. SMHR calculée pour $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_3\text{SiNa}$: 676.3005, trouvée : 676.3010 (0.7 ppm).

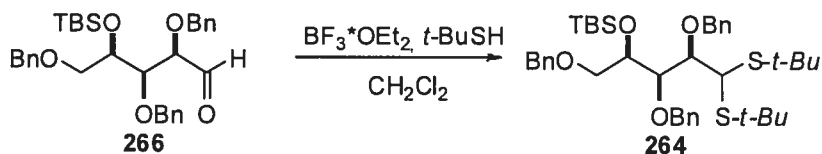
(2R,3R,4R)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanal (266).



À une solution 0.2M de thioacétal **55** (100 mg, 0.16 mmol) dans MeCN : H_2O (3: 1) à 0°C, on ajoute dans l'ordre la 2,6-lutidine (0.146 ml, 1.3 mmol) et la NBS (69 mg, 0.39 mmol). La réaction est ensuite agitée à 0°C 5 minutes. Une solution de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 15% est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (10 : 90) comme mélange éluant pour donner l'aldéhyde **266** (63 mg, 76%) sous forme d'huile.

266: R_f 0.3 (AcOEt : Hex, 5 : 95). $[\alpha]_D^{25} -31$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 1731. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 7.39-7.24 (m, 15H), 4.69 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.62 (s, 2H), 4.51 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.47 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H, $J=1.4\text{Hz}$, $J=4.7\text{Hz}$), 3.84 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$), 3.50 (dd, 1H, $J=6.1\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 202.3, 138.4, 137.8, 137.2, 128.575, 128.53, 128.49, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 83.3, 80.3, 74.1, 73.3, 71.6, 26.0, 18.2, -4.4, -4.8.

(-)-tert-butyldimethyl((2R,3R,4R)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5,5-bis(tert-butylthio)pentan-2-yloxy)silane (264).

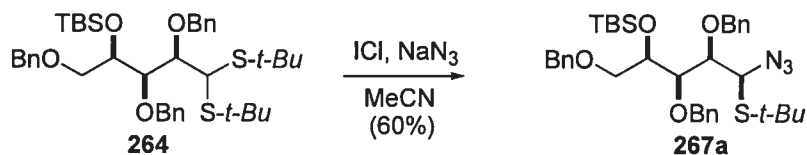


À une solution 0.1M de l'aldéhyde **266** (0.323 g, 0.605 mmol) dans CH_2Cl_2 à -60°C , on ajoute le *tert*-butylthiol (0.150 ml, 1.33 mmol) et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.092 ml, 0.726 mmol). La réaction est ensuite agitée à -60°C jusqu'à complétion par CCM (5 heures). De la Et_3N (1.7 ml, 12 mmol) est ajoutée et on agite encore 15 minutes. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (10 : 90) comme mélange éluant pour donner le dithioacetal **264** (0.42 g, 75%) sous forme d'huile.

264: R_f 0.41 (AcOEt : Hex, 10 : 90). $[\alpha]_D^{25} -13$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.22 (m, 15H), 4.94 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.85 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$, système AB), 4.71 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.61 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$, système AB), 4.41 (d, 1H, $J=12.0\text{Hz}$, système AB), 4.33 (d, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, système

AB), 4.25 (d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 4.10 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H, $J=3.8\text{Hz}$, $J=9.8\text{Hz}$), 3.50 (dd, 1H, $J=6.3\text{Hz}$, $J=9.8\text{Hz}$), 1.42 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 139.1, 138.7, 138.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 81.8, 79.5, 74.4, 74.1, 73.0, 72.6, 48.4, 44.9, 31.9, 26.3, 18.5, -3.7. SMHR calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_4\text{S}_2\text{SiNa}$: 719.3600, trouvée : 719.3606 (0.8 ppm).

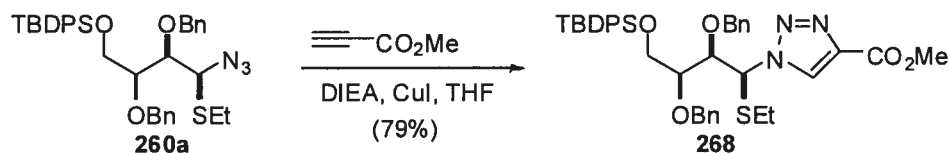
(-)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-azido-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-(*tert*-butylthio)pentan-2-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane 267a.



Par la procédure suivie pour générer **261a**, mais avec 5.0 équiv. de IN_3 ($\text{ICl} + \text{NaN}_3$), **267a** (197 mg, 60%) est obtenu sous forme d'huile à partir de **264** (320mg, 0.46 mmol) après chromatographie éclair sur gel de silice avec éther:Hex (10:90) comme mélange éluant (aucune trace de **260b** n'est détectée).

267a : R_f 0.36 (AcOEt : Hex, 10 : 90). $[\alpha]_D^{25} -83$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 2109. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.23 (m, 15H), 4.79 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, système AB), 4.75 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.71 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, système AB), 4.62 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.41 (d, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, système AB), 4.37 (d, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, système AB), 4.33 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 4.01 (dd, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, $J=5.8\text{Hz}$), 3.95 (td, 1H, $J=4.3\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$), 3.84 (dd, 1H, $J=4.2\text{Hz}$, $J=5.8\text{Hz}$), 3.62 (dd, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, $J=9.8\text{Hz}$), 1.37 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 138.8, 138.4, 138.2, 128.4, 128.3, 128.22, 128.15, 127.7, 127.64, 127.59, 81.8, 80.1, 74.9, 74.6, 73.1, 72.0, 65.7, 43.7, 31.5, 26.1, 18.3, -3.9, -4.7. SMHR calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSiNa}$: 672.3267, trouvée : 672.3259 (-1.15 ppm).

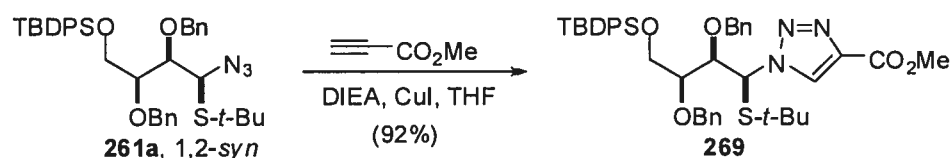
(-)-Methyl 1-((1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(ethylthio) butyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate (268).



Par la procédure suivie pour générer **269**, **268** (309 mg, 79%) est obtenu à partir de **260a** (340 mg, 0.55 mmol) sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (30:70) comme mélange éluant.

268: R_f 0.1 (AcOEt : Hex, 10 : 90). $[\alpha]_D^{25} -42$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 1745. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 4H), 7.47-7.24 (m, 14H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.00 (d, 1H, $J=3.8\text{Hz}$), 4.75 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, système AB), 4.59 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, système AB), 4.50 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, système AB), 4.33 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, système AB), 4.26 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, $J=11.1\text{Hz}$), 3.95 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H, $J=4.3\text{Hz}$, $J=11.4\text{Hz}$), 3.71 (m, 1H), 2.29 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.12 (s, 9H), 1.05 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 161.0, 139.6, 137.9, 137.0, 135.7, 135.7, 132.9, 132.8, 129.9, 129.8, 128.4, 128.35, 128.33, 127.9, 127.82, 127.75, 127.71, 127.68, 81.2, 81.0, 75.4, 72.9, 66.6, 62.5, 52.0, 26.9, 25.4, 19.2, 14.1. SMHR calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5\text{SiNa}$: 732.2903, trouvée : 732.2919 (2.1 ppm).

(-)-methyl 1-((1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(*tert*-butylthio) butyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate (269).

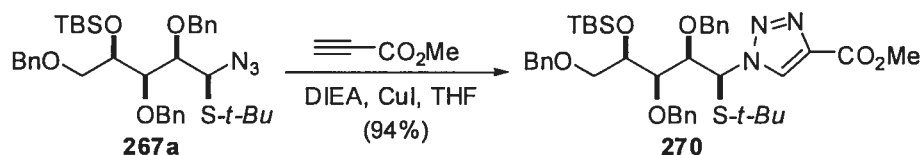


À une solution 0.1M de l'azidure **269** dans du THF (100 mg, 0.15 mmol) à température ambiante, on ajoute dans l'ordre la DIEA (0.133 ml, 0.76 mmol), le propiolate de

methyl (0.014 ml, 0.15 mmol) et le CuI (58mg, 0.31 mmol). La réaction est ensuite agitée jusqu'à complétion par CCM (12 heures). Le brut réactionnel est évaporé sous vide et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (70 : 30) comme mélange éluant pour donner le triazole **269** (0.102 g, 92%) sous forme d'huile.

269: R_f 0.64 (AcOEt : Hex, 40 : 60). $[\alpha]_D^{25} -49$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 1745. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.78-7.67 (m, 4H), 7.47-7.20 (m, 14), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.09 (d, 1H, J=3.1Hz), 4.70 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB), 4.65 (d, 1H, J=11.5Hz, système AB), 4.58 (d, 1H, J=11.5Hz, système AB), 4.20 (d, 1H, J=11.2Hz, système AB), 4.19 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H, J=2.8Hz, J=11.5Hz), 3.94 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H, J=4.5Hz, J=11.5Hz), 3.78 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.04 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 161.2, 139.4, 138.3, 137.2, 135.9, 133.2, 133.0, 130.0, 129.9, 128.5, 128.5, 128.349, 128.02, 127.96, 127.91, 127.86, 127.7, 82.4, 81.4, 75.6, 73.2, 64.4, 62.8, 52.2, 44.9, 30.6, 27.0, 19.4. SMHR calculée pour C₄₂H₅₁N₃O₅SiSNa : 760.3216, trouvée : 760.3214 (-0.4 ppm).

(-)-methyl 1-((1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(*tert*-butylthio)pentyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate **270.**

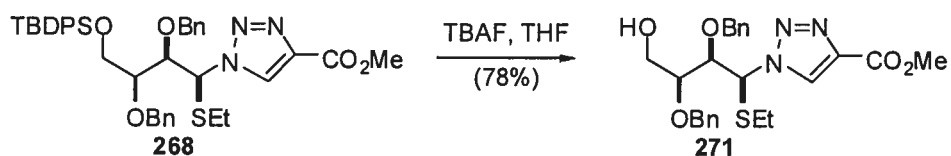


Par la procédure employée pour générer **269**, mais avec 1.2 équiv. de propiolate de méthyle et 2.2 équiv. du CuI, **270** (53 mg, 94%) est obtenu à partir de **267a** (50 mg, 0.074 mmol) sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (20:80) comme mélange éluant.

270 : R_f 0.19 (AcOEt : Hex, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25} -81$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 1718. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.40-7.19 (m, 13H), 7.15-7.07 (m, 2H), 5.95 (d, 1H, J=3.4Hz), 4.85 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.71 (d, 1H, J=11.3Hz, système AB), 4.68 (d, 1H, J=12.0Hz, système AB), 4.44 (d, 1H, J=11.9Hz,

système AB), 4.38 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.23 (d, 1H, J=11.0Hz, système AB), 4.17 (dd, 1H, J=3.4Hz, J=7.1Hz), 4.07 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H, J=5.8Hz, J=9.4Hz), 3.54 (dd, 1H, J=5.4Hz, J=9.4Hz), 1.18 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 161.1, 139.5, 138.6, 138.2, 137.3, 128.5, 128.40, 128.37, 128.35, 128.1, 127.9, 127.63, 127.59, 81.7, 79.6, 75.2, 74.4, 73.2, 71.6, 71.2, 65.0, 52.1, 44.9, 30.8, 26.1, 18.3, -3.7, -4.4. SMHR calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSiNa}$ 756.3479, trouvée: 756.3457 (-2.9 ppm).

(-)-methyl 1-((1*S*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-1-(ethylthio)-4-hydroxybutyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate (271).



Par la procédure employée pour générer 272, 271 (154 mg, 78%) est obtenu à partir de 268 (300 mg, 0.42 mmol) sous forme d'huile incolore une fois le mélange réactionnel purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (20:80) comme mélange éluant.

271: R_f 0.24 (Acétone : Hex, 5 : 95). $[\alpha]_D^{25} -113$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3436, 1738. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8.41 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 8H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.00 (d, 1H, J=3.3Hz), 4.70 (d, 1H, J=11.2Hz, système AB), 4.66 (s, 2H), 4.26 (d, 1H, J=11.2Hz, système AB), 4.10 (dd, 1H, J=3.3Hz, J=6.6Hz), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.45-2.42 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, J=7.4Hz). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 161.0, 139.71, 137.69, 136.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 81.7, 80.5, 75.3, 73.4, 66.8, 61.3, 52.2, 25.7, 14.2. SMHR calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 472.1906, trouvée : 472.1904 (-0.5 ppm).

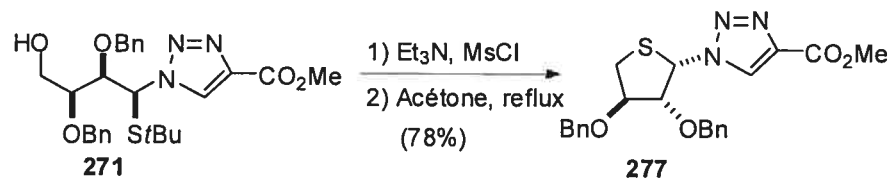
269 : R_f 0.2 (AcOEt : Hex, 40 : 60). $[\alpha]_D^{25}$ -122 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 3436, 1727. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 8H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.06 (d, 1H, J=2.8Hz), 4.73 (d, 1H, J=11.5Hz, système AB), 4.67 (d, 1H, J=11.2Hz, système AB), 4.66 (d, 1H, J=11.4Hz, système AB), 4.15 (d, 1H, J=11.2Hz, système AB), 4.03 (dd, 1H, J=2.9Hz, J=7.0Hz), 3.93 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H, J=4.3Hz, J=7.5Hz), 3.84-3.78 (m, 3H), 1.18 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 161.1, 139.4, 137.8, 136.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 82.7, 80.7, 75.4, 73.5. SMHR calculée pour C₂₆H₃₄N₃O₅S : 500.2219, trouvée : 500.2204 (-3.1 ppm).

287

purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (40:60) comme mélange éluant.

273 : R_f 0.38 (AcOEt : Hex, 50 : 50). $[\alpha]_D^{25} -115$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3200, 1718. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.39-7.20 (m, 13H), 7.15-7.08 (m, 2H), 5.98 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 4.86 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.71 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.60 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.50 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$, système AB), 4.43 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$, système AB), 4.15 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$), 4.08 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.02 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (dd, 1H, $J=6.2\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 3.44 (dd, 1H, $J=6.1\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$), 2.50 (bp, 1H), 1.15 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 161.2, 139.4, 137.9, 137.8, 137.0, 128.62, 128.57, 128.5, 128.3, 128.13, 128.07, 127.99, 127.95, 82.7, 78.9, 75.6, 75.1, 73.5, 70.7, 69.9, 65.1, 52.2, 44.9, 30.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}$: 642.2614, trouvée : 642.2612 (0.5 ppm).

(+)-methyl 1-((2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-bis(benzyloxy)tetrahydrothiophen-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate (277).

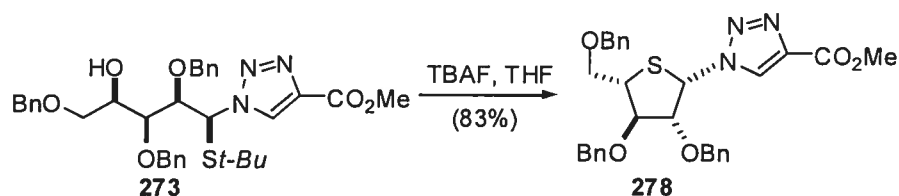


À une solution 0.1M de triazole **271** (30 mg, 0.06 mmol) dans CH_2Cl_2 à 0°C, on ajoute 2,6-lutidine (0.035 ml, 0.3 mmol) et le chlorure de mésylate (0.010 ml, 0.12 mmol). La réaction est ensuite agitée à température ambiante pendant 1 heure, puis évaporée sous-vide, dissoute à 0.13M dans l'acétone et portée à reflux 3 heures. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH_4Cl). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt

: Hex (40 : 60) comme mélange éluant pour donner le thiofurane **277** (0.020 g, 78%) sous forme d'huile.

277: : R_f 0.5 (AcOEt : Hex, 40 : 60). $[\alpha]_D^{25} +199$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3436, 1727. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 7.41-7.24 (m, 8H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.44 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 4.58 (m, 2H), 4.36 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.27 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 3.96 (s, 3H), 3.44 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, $J=11.1\text{Hz}$), 2.97 (dd, 1H, $J=3.8\text{Hz}$, $J=11.1\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6Hz, C_6D_6) δ 185.7, 161.4, 140.3, 138.2, 137.2, 128.9, 128.6, 128.1, 127.9, 127.7, 84.4, 82.1, 73.1, 72.0, 64.5, 51.4, 31.8. SMHR calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 426.1488, trouvée : 426.1492 (1.1 ppm).

(+)-methyl 1-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-bis(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl) tetrahydrothiophen-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate (278**).**

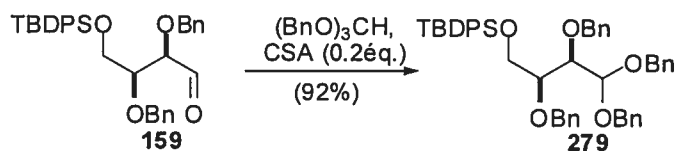


À une solution 0.1M de triazole **273** (27 mg, 0.041 mmol) dans CH_2Cl_2 à 0°C , on ajoute de la Et_3N (0.008 ml, 0.057 mmol) et le chlorure de mésylate (0.004 ml, 0.053 mmol). La réaction est ensuite agitée à température ambiante 1 heure, puis évaporée sous-vide, dissoute à 0.13M dans la pinacolone, additionnée de 2,6-lutidine (0.009 ml, 0.082 mmol) et portée à reflux 2 heures. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH_4Cl). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (40 : 60) comme mélange éluant pour donner le thiofurane **278** (0.019 g, 83%) sous forme de d'huile incolore.

278: R_f 0.39 (AcOEt : Hex, 40 : 60). $[\alpha]^{25}_D +83.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 1720. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 7.41-7.24 (m, 13H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.27 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 4.68 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.66 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.60 (d, 1H, $J=12.2\text{Hz}$, système AB), 4.54 (d, 1H, $J=12.2\text{Hz}$, système AB), 4.46 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.42 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.33 (dd, 1H, $J=5.6\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$), 4.25 (dd, 1H, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$), 3.71 (dd, 1H, $J=4.6\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$), 3.92 (s, 3H), 3.67 (dd, 1H, $J=4.1\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$), 3.52 (td, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 161.3, 138.9, 137.7, 137.5, 136.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 85.0, 81.0, 73.6, 73.4, 73.0, 68.7, 62.7, 52.3, 46.6. SMHR calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_3\text{Na}$: 568,1882, trouvée : 568,1870 (-1.2 ppm).

Partie expérimentale : Chapitre 5

(+)-*tert*-butyldiphenyl((2*S*,3*R*)-2,3,4,4-tetrakis(benzyloxy)butoxy)silane **279**.



À une solution 0.2M d'aldéhyde **159** (100 mg, 0.19 mmol) dans CH_2Cl_2 à 25°C, on ajoute le $(\text{BnO})_3\text{CH}$ (224 μl , 0.372 mmol) et le CSA (8.6 mg, 0.053 mmol) (sur des plus grosses quantités l'APTS fonctionne aussi très bien). La réaction est ensuite agitée à température ambiante pendant 2 heures. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH_4Cl) et le mélange est agité 1 heure pour permettre l'hydrolyse du surplus de $(\text{BnO})_3\text{CH}$. Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (5 : 95) pour donner l'acétal **279** (0.126 g, 92%) sous forme d'huile.

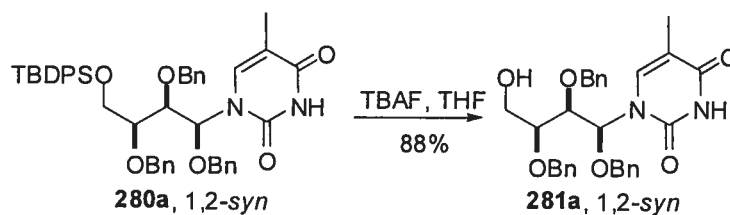
279: R_f 0.25 (AcOEt : Hex, 10 : 90). $[\alpha]_D^{25} +13.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.56 (m, 4H), 7.44-7.11 (m, 26H), 4.97 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$, système AB), 4.88 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.73 (s, 2H), 4.66 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.59 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$, système AB), 4.50 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$, système AB), 4.32 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$, système AB), 4.32 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 3.89 (dd, 1H, $J=1.9\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 3.78-3.68 (m, 3H), 1.01 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 138.7, 138.6, 138.1, 138.08, 135.7, 133.5, 129.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.64, 127.57, 102.6, 79.0, 78.8, 75.0, 73.3, 71.1, 68.5, 62.7, 27.0, 19.2. SMHR calculée pour $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_5\text{NaSi}$ 759.3482, trouvée: 759.3478 (-0.3 ppm).

280a : R_f 0.31 (AcOEt : CH₂Cl₂, 10 : 90). [α]²⁵_D -9.3 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3178, 1691. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (bp, 1H), 7.69-7.63 (m, 5H), 7.47-7.05 (m, 21H), 5.94 (s, 1H), 4.73-4.54 (m, 3H), 4.39-4.31 (m, 3H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 164.1, 150.4, 141.9, 138.3, 137.4, 137.0, 135.8, 135.6, 133.3, 129.8, 129.7, 128.8, 128.6, 128.44, 128.39, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.61, 127.56, 127.0, 109.5, 79.9, 78.6, 75.1, 73.2, 72.2, 65.2, 63.1, 27.0, 19.2, 12.4. SMHR calculée pour C₄₆H₅₁N₂O₆Si : 755.3516 , trouvée : 755.3520 (0.3 ppm).

292

7.13 (m, 21H), 5.98 (s, 1H), 4.73 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.51 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.47 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.28 (d, 1H, $J=10.1\text{Hz}$, système AB), 4.26 (s, 2H), 3.97 (bp, 1H), 3.87 (d, 1H, $J=6.2\text{Hz}$), 3.74-3.67 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.09 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 163.6, 151.2, 138.3, 137.7, 136.4, 135.9, 135.73, 135.69, 133.2, 133.1, 130.0, 129.9, 128.54, 128.48, 128.4, 128.3, 128.2, 128.02, 127.99, 127.94, 127.89, 127.7, 110.4, 79.0, 78.1, 74.9, 73.0, 71.3, 62.2, 27.0, 19.3, 12.7. SMHR calculée pour $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ 755.3516, trouvée: 755.3546 (2.9 ppm).

(-)-5-méthyl-1-((1*S*,2*R*,3*S*)-1,2,3-tris(benzyloxy)-4-hydroxybutyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (281a).

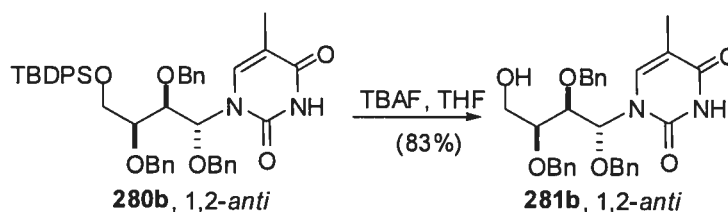


À une solution 0.35M de **280a** dans du THF (110 mg, 0.14 mmol) à température ambiante, on ajoute le TBAF (1.0M dans THF, 0.29 ml, 0.29 mmol). La réaction est ensuite agitée jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 12 heures). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant Acétone : CH_2Cl_2 (10 : 90) pour donner l'alcool **281a** (65 mg, 88%) sous forme d'huile.

281a : R_f 0.26 (Acétone : CH_2Cl_2 , 20 : 80). $[\alpha]_D^{25}$ -42 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3181, 1691. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (bp, 1H), 7.42-7.22 (m, 14H), 7.19-7.11 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.74 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.73 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.64 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.51 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$,

système AB), 4.48 (d, 1H, J=11.6Hz, système AB), 4.38 (d, 1H, J=11.2Hz, système AB), 3.80 (m, 3H), 3.55 (dd, 1H, J=5.1Hz, J=11.9Hz), 1.74 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 164.0, 150.7, 137.9, 137.3, 136.9, 135.5, 128.84, 128.78, 128.7, 128.62, 128.56, 128.4, 128.1, 128.0, 109.7, 83.1, 79.8, 79.3, 75.4, 73.4, 72.3, 61.5, 12.5. SMHR calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ 517.2339, trouvée: 517.2345 (0.6 ppm).

(-)-5-methyl-1-((1*R*,2*R*,3*S*)-1,2,3-tris(benzyloxy)-4-hydroxybutyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (281b).

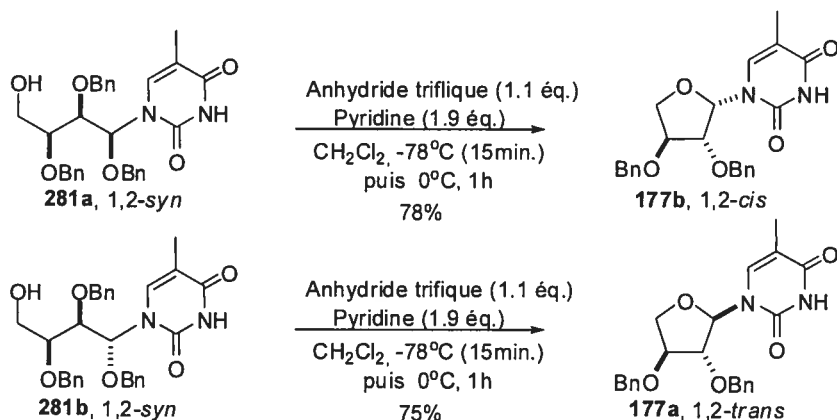


Le composé **281b** est préparé à partir du thioaminal **280b** (650 mg, 0.86 mmol) par la procédure suivie pour générer **281a**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec comme éluant AcOEt : Hex (50 : 50) pour donner le dithioacétal **281b** sous forme d'huile incolore (367 mg, 83%).

281b : R_f 0.31 (AcOEt : Hex, 50 : 50). $[\alpha]_D^{25} -7.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3417, 1688. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (bp, 1H), 7.27 (m, 15H), 7.05 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.75 (d, 1H, J=11.6Hz, système AB), 4.60 (s, 2H), 4.57 (d, 1H, J=11.6Hz, système AB), 4.44 (d, 1H, J=11.6Hz, système AB), 4.39 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H, J=5.2Hz, J=11.5Hz), 3.76 (dd, 1H, J=4.6Hz, J=11.7Hz), 3.65 (dd, 1H, J=5.0Hz, J=5.0Hz), 1.70 (s, 3H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 163.9, 151.6, 138.1, 137.5, 136.4, 136.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 110.6, 79.2, 78.9, 74.9, 73.3, 71.6, 61.4, 12.6. SMHR calculée pour $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ 517.2339, trouvée: 517.2340 (0.3 ppm).

282a : R_f 0.23 (AcOEt : Hex, 50 : 50). [α]²⁵_D -41 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3185, 1691. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (bp, 1H), 7.39-7.24 (m, 14H), 7.14-7.09 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.62 (d, 1H, J=11.2Hz, système AB), 4.52 (d, 1H, J=11.4Hz, système AB), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.47 (d, 1H, J=11.5Hz, système AB), 4.30 (d, 1H, J=11.2Hz, système AB), 4.21 (dd, 1H, J=6.6Hz, J=11.4Hz), 3.96 (dt, 1H, J=1.9Hz, J=6.6Hz), 3.80 (dd, 1H, J=2.3Hz, J=6.1Hz), 2.91 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 164.8, 150.7, 137.2, 137.0, 136.4, 135.4, 128.9, 128.8, 128.77, 128.57, 128.5, 128.2, 128.1, 109.8, 82.3, 78.0, 76.7, 74.9, 73.4, 72.2, 69.5, 37.3, 12.5. SMHR calculée pour C₃₁H₃₅N₂O₈S: 595.2114, trouvée: 595.2103 (-1.9 ppm).

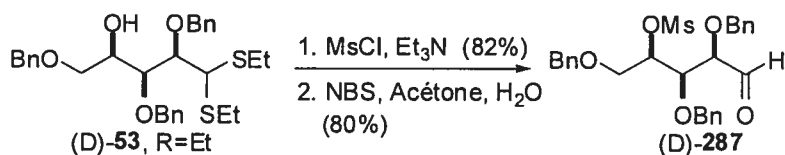
Schéma 61 (page 137) : Cyclisation C1'→C4' de **281a** et **281b** par l'activation de l'alcool en C4 par un triflate.



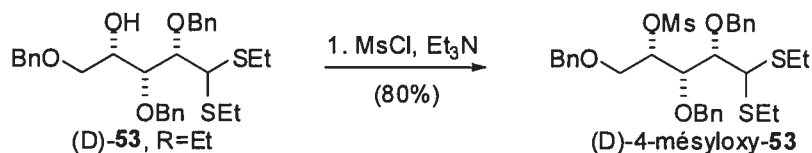
177b : À une solution 0.1M d'alcool **281a** (13 mg, 0.026 mmol) dans CH_2Cl_2 à -78°C , on ajoute la pyridine (55 μL d'une solution 1.0M dans CH_2Cl_2 , 0.055 mmol) et l'anhydride triflique (57 μL d'une solution 0.5M dans CH_2Cl_2 , 0.0286 mmol). La réaction est ensuite agitée 15 minutes à -78°C et 1 heure à 0°C avant d'être parachevée par l'addition d'une solution saturée (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse à l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (50 : 50) pour donner le produit **177b** (0.008 g, 78%) sous forme de mousse blanche.

283b : Même protocole que **177b** appliqué à **281b** (20mg, 0.04 mmol) pour donner **177a** (0.012, 75%) sous forme de mousse blanche.

Schéma 68 : Préparation de l'aldéhyde **287**



Étape 1: Préparation de (-)-(2*S*,3*S*,4*S*)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5,5-bis(ethylthio)pentan-2-yl methanesulfonate.

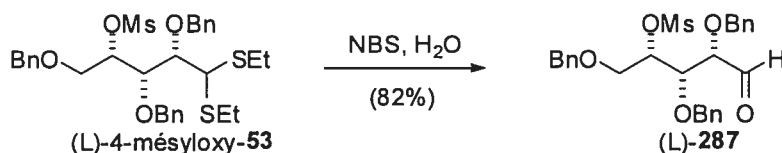


Le composé (D)-4-mésyloxy-53 est préparé à partir du dithioacétal 53 (650 mg, 0.86 mmol) par la procédure suivie pour générer 282a. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (10 : 90) comme mélange éluant pour donner le (D)-4-mésyloxy-53 sous forme d'huile incolore (600 mg, 80%).

(D)-4-mésyloxy-53 : R_f 0.43 (AcOEt : Hex, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25} -8.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3185, 1691. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.20 (m, 15H), 4.96-4.90 (m, 2H), 4.80 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.72 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, système AB), 4.63 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.48 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.41 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.22 (dd, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$), 4.18 (d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 4.00 (dd, 1H, $J=4.5\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$), 3.72 (dd, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 3.57 (dd, 1H, $J=3.1\text{Hz}$, $J=11.3\text{Hz}$), 3.00 (s, 3H), 2.88-2.59 (m, 4H), 1.25 (q, 6H, $J=7.4\text{Hz}$) ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) δ 138.2, 137.8, 137.3, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.93, 127.91, 127.8, 127.67, 81.73, 81.4, 78.7, 75.4, 75.1, 73.3, 69.7, 52.7, 38.7, 25.5, 25.2, 14.64, 14.56. SMHR calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{NaS}_3$ 627.1885, trouvée: 627.1902 (2.8 ppm).

(L)-4-mésyloxy-53 : même procédure mais en effectuant la procédure avec (L)-53

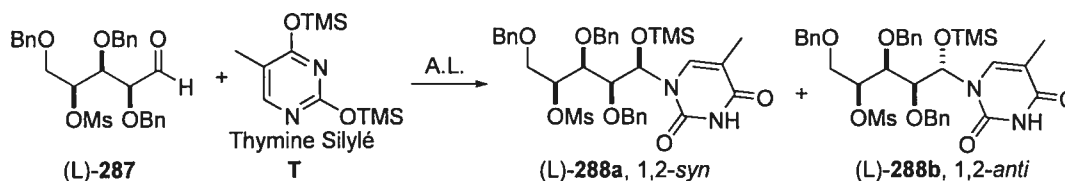
Étape 2 : préparation de (-)-(2*S*,3*S*,4*S*)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-oxopentan-2-yl methanesulfonate (287).



À une solution 0.1M de thioacétal (L)-4-mésyloxy-**53** (460 mg, 0.76 mmol) dans Acétone : H₂O (3: 1) à 0°C, on ajoute dans l'ordre la 2,6-lutidine (0.860 ml, 7.4 mmol) et la NBS (660 mg, 3.7 mmol). La réaction est ensuite agitée à 0°C 15 minutes. Une solution de Na₂S₂O₃ 15% est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec une solution HCl (1M), lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (20 : 80) pour donner l'aldéhyde **287** (0.312 g, 82%) sous forme d'huile.

(L)-**287** : R_f 0.13 (AcOEt : Hex, 20 : 80). [α]_D²⁵ -26.4 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 1732. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 7.45-7.21 (m, 15H), 4.92 (dt, 1H, J=3.7Hz, J=5.8Hz), 4.70 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.62 (d, 1H, J=11.4Hz, système AB), 4.54 (d, 1H, J=11.3Hz, système AB), 4.48 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.43 (d, 1H, J=11.6Hz, système AB), 4.38 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.19 (dd, 1H, J=3.9Hz, J=6.0Hz), 3.91 (dd, 1H, J=0.8Hz, J=3.9Hz), 3.75 (dd, 1H, J=3.7Hz, J=11.1Hz), 3.56 (dd, 1H, J=5.7Hz, J=11.1Hz), 2.94 (s, 3H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 201.8, 137.2, 136.8, 136.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.44, 128.41, 128.3, 128.1, 128.0, 81.4, 80.3, 77.3, 74.7, 73.4, 68.4, 38.2. SMHR calculée pour C₂₇H₃₀O₇NaS : 521.1610, trouvée: 521.1589 (-2.1 ppm).

(+)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-5-(triméthylsilyloxy)pentan-2-yl méthanesulfonate (288a) et **(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-5-(triméthylsilyloxy)pentan-2-yl méthanesulfonate (288b).**



À une solution 0.1M d'aldéhyde **287** (0.250 g, 0.50 mmol) dans MeCN à -40°C, on ajoute successivement la thymine silylée (0.84 mL d'une solution 0.9M dans CH₂Cl₂, 0.75 mmol) et le MgBr₂•OEt₂ (258 mg, 1.0 mmol). La réaction est agitée à -40°C pendant 2 heures. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hexane (40 : 60) pour donner les aminaux **288a** et **288b** sous forme de mousse blanche (278 mg, 80%) dans un *rd* (**288a** : **288b**) plus grand que 20 : 1.

(L)-**288a** : R_f 0.13 (AcOEt : Hex, 30 : 70). $[\alpha]_D^{25} +56.1$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 3191, 1691. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78-8.37 (bp, 1H), 7.37-7.22 (m, 14H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.17 (d, 1H, J=2.6Hz), 4.95 (qa, 1H, J=5.5Hz), 4.80 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB), 4.67 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB), 4.66 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB), 4.53 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.47 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.29 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB), 4.02 (dd, 1H, J=5.1Hz, J=6.7Hz), 3.86 (dqa, 1H, J=5.7Hz, J=10.1Hz), 3.79 (dd, 1H, J=2.7Hz, J=6.8Hz), 3.10 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 0.15 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 164.4, 150.2, 137.6, 137.48, 136.52, 128.6, 128.5, 128.4, 128.34, 128.25, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 109.4, 79.6, 79.3, 77.5, 76.8, 75.3, 75.2, 73.3, 68.2, 38.7, 12.3, -0.396. SMHR calculée pour C₃₅H₄₅N₂O₉SiS : 697.2615, trouvée: 697.2619 (0.6 ppm).

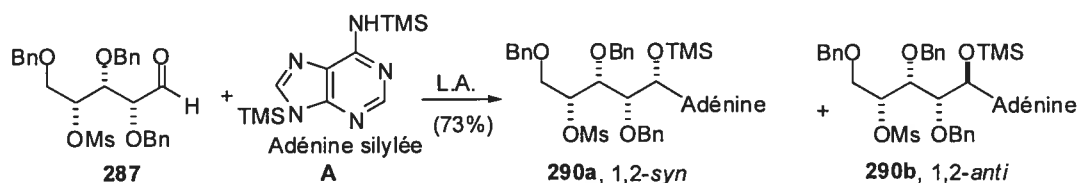
Le composé **288b** peut être obtenu majoritairement dans avec un *rd* (**288a** et **288b**) de 1 : 3 par la procédure suivante :

À une solution 0.1M d'aldéhyde **287** (0.025 g, 0.05 mmol) dans CH₂Cl₂ à 0°C, on ajoute successivement la thymine silylée (0.084 mL d'une solution 0.9M dans CH₂Cl₂, 0.075 mmol) et du TMSOTf (19 μ L, 0.1 mmol). La réaction est agitée ensuite portée à la température de la pièce pendant 2 heures. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3

fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

(L)-**288b**-brut : R_f 0.13 (AcOEt : Hex, 30 : 70). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78-8.37 (bp, 1H, isomère a), 8.18-7.99 (bp, 1H, isomère b), 7.37-7.22 (m, 14H, isomère a), 7.10-7.04 (m, 2H, isomère a), 6.17 (d, 1H, J=2.6Hz, isomère a, H₁_{anomérique}), 6.09 (d, 1H, J=5.6Hz, isomère b, H₁_{anomérique}), 5.17 (td, 1H, J=3.5Hz, J=6.4Hz, isomère b), 4.95 (dd, 1H, J=5.5Hz, isomère a), 4.80 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB, isomère a), 4.67 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB, isomère a), 4.66 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB, isomère a), 4.53 (d, 1H, J=11.7Hz, isomère a), 4.47 (d, 1H, J=11.7Hz, isomère a), 4.29 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB, isomère a), 4.02 (dd, 1H, J=5.1Hz, J=6.7Hz, isomère a), 3.95 (dd, 1H, J=5.8Hz, J=7.6Hz, isomère b), 3.86 (dq, 1H, J=5.7Hz, J=10.1Hz, isomère a), 3.79 (dd, 1H, J=2.7Hz, J=6.8Hz, isomère a), 3.73 (dd, 1H, J=7.8Hz, J=10.7Hz, isomère b), 3.58 (dd, 1H, J=2.7Hz, J=7.7Hz, isomère b), 3.40 (dd, 1H, J=3.6Hz, J=10.8Hz, isomère b), 3.10 (s, 3H, isomère a, MeSO₂-), 3.06 (s, 3H, isomère b, MeSO₂-), 1.82 (s, 3H, isomère a, Me_{thymine}), 1.74 (d, 3H, J=1.1Hz, isomère b, Me_{thymine}), 0.15 (s, 9H, isomère a, Si(Me)₃), 0.09 (s, 9H, isomère b, Si(Me)₃).

(-)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-(trimethylsilyloxy)pentan-2-yl methanesulfonate (**290a**) et (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-(trimethylsilyloxy)pentan-2-yl methanesulfonate (**290b**).

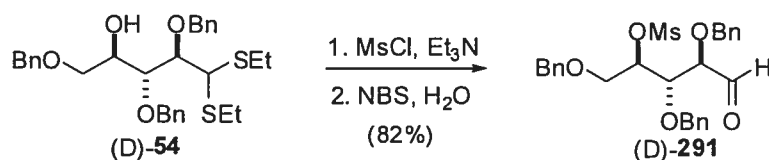


Le composé **290a** est préparé à partir de l'aldéhyde **287** (45 mg, 0.09 mmol) par la procédure suivie pour générer **288a**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant un mélange AcOEt : Hex (50 : 50)

comme éluant pour donner le *N*,*OTMS*-acétal **290a** (**290b** n'est pas isolé ni détecté par RMN ^1H en suivant cette procédure) sous forme de mousse blanche (46 mg, 73%).

290a : R_f 0.40 (AcOEt 100%). $[\alpha]_D^{25}$ -14.2 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3300, 3135, 1680, 1605. ^1H -RMN (500 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39-7.20 (m, 13H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.42 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 5.79 (bp, 2H), 5.02 (dd, 1H, $J=5.7\text{Hz}$, $J=10.3\text{Hz}$), 4.64 (s, 2H), 4.55 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, système AB), 4.47 (s, 2H), 4.31 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, système AB), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.91 (t, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 3.85 (dd, 1H, $J=4.3\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 3.75 (dd, 1H, $J=5.9\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 3.10 (s, 3H), 0.07 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 155.4, 153.0, 149.0, 140.0, 137.64, 137.61, 136.8, 128.62, 128.60, 128.55, 128.46, 128.2, 128.0, 127.9, 119.4, 81.0, 79.1, 77.9, 76.5, 75.1, 74.9, 73.5, 38.7, -0.29. SMHR calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_7\text{SSi}$ 706.2731, trouvée: 706.2724 (-0.9 ppm).

(+)-(2*R*,3*S*,4*R*)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-oxopentan-2-yl methanesulfonate (291).



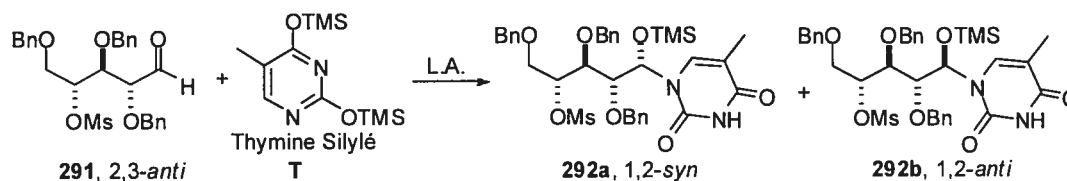
À une solution 0.1M d'alcool (315 mg, 0.58 mmol) dans CH_2Cl_2 à 0°C , on ajoute Et_3N (0.122 ml, 0.87 mmol) et le chlorure de mésylate (0.059 ml, 0.76 mmol). La réaction est ensuite agitée à température ambiante 2 heures avant d'être parachevée par l'addition d'une solution 1N de HCl. Après avoir extrait la phase aqueuse à l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée NaHCO_3 et concentrées sous pression réduite (le mésylate résultant se décompose à température ambiante, il est donc directement hydrolysé en suivant le protocole ci-dessous).

Le mélange résultant est placé en solution 0.15M dans $\text{MeCN} : \text{H}_2\text{O}$ (9 :1), additionné de CaCO_3 (232 mg, 2.3 mmol) et de HgCl_2 (624 mg, 2.3 mmol). La réaction est agitée pendant 2 heures à la température de la pièce. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur un coussin de célite et évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans

CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution d'iodure de potassium (30%), une solution de thiosulfate de sodium (10%) et une solution de NaCl saturée, pour ensuite être séchée avec MgSO₄, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (10 : 90) pour donner l'aldéhyde **291** (0.239 g, 82%) sous forme d'huile. Ce composé peut être conservé pendant plusieurs semaines en solution 1.0M dans le benzène à -20°C.

(D)-**291** : R_f 0.5 (AcOEt : Hex, 40 : 60). $[\alpha]_D^{25} +19.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 1734. ¹H-RMN (500 MHz) δ 9.64 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.39-7.21 (m, 15H), 5.07 (ddd, 1H, J=4.1Hz, J=4.9Hz, J=5.9Hz), 5.07 (ddd, 1H, J=4.1Hz, J=4.9Hz, J=5.9Hz), 4.75 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.62 (d, 1H, J=11.3Hz, système AB), 4.60 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.59 (d, 1H, J=11.3Hz, système AB), 4.55 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.48 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.14 (dd, 1H, J=4.2Hz, J=6.0Hz), 4.04 (dd, 1H, J=1.4Hz, J=4.2Hz), 3.77 (m, 2H), 3.00 (s, 3H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 200.6, 137.5, 136.83, 136.76, 128.6, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 81.7, 79.8, 78.1, 73.5, 73.4, 73.1, 68.6, 38.9. SMHR calculée pour C₂₇H₃₁O₇SNa 521.1610, trouvée: 521.1594 (-2.0 ppm).

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-5-(trimethylsilyloxy)pentan-2-yl methanesulfonate (**292a**) et (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-5-(trimethylsilyloxy)pentan-2-yl methanesulfonate (**292b**).

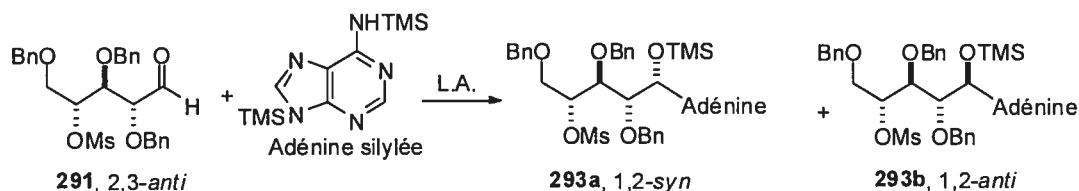


Le composé **292a** est préparé à partir de l'aldéhyde **291** (190 mg, 0.38 mmol) par la procédure suivie pour générer **288a**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant un mélange AcOEt : Hex (50 : 50)

comme éluant pour donner le *N,OTMS*-acétal **292a** (**292b** n'est pas isolé ni détecté par RMN ^1H en suivant cette procédure) sous forme de mousse blanche (54 mg, 77%).

(D)-**289a** : R_f 0.36 (AcOEt : Hex, 50 : 50). $[\alpha]_D^{25}$ -17.3 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3191, 1691. ^1H -RMN (500 MHz) δ 8.16-7.93 (m, 1H), 7.43-7.18 (m, 16H), 6.15 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.24 (ddd, 1H, $J=1.7\text{Hz}$, $J=3.7\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$), 4.88 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, système AB), 4.63 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, système AB), 4.53-4.47 (m, 3H), 4.39 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, système AB), 4.01 (dd, 1H, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.76 (dd, 1H, $J=3.8\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$), 3.04 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 0.09 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 164.8, 163.9, 150.1, 137.51, 137.46, 137.41, 137.38, 136.8, 128.62, 128.60, 128.57, 128.3, 128.0, 127.91, 127.89, 127.3, 110.1, 82.5, 80.1, 79.8, 75.6, 73.5, 73.4, 69.0, 38.6, 12.4, -0.20. SMHR calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_9\text{N}_2\text{NaSSi}$ 719.2434, trouvée: 719.2443 (-1.25 ppm).

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-(trimethylsilyloxy) pentan-2-yl methanesulfonate (**293a**) et (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1,3,4-tris(benzyloxy)-5-(trimethylsilyloxy)pentan-2-yl methanesulfonate (**293b**).

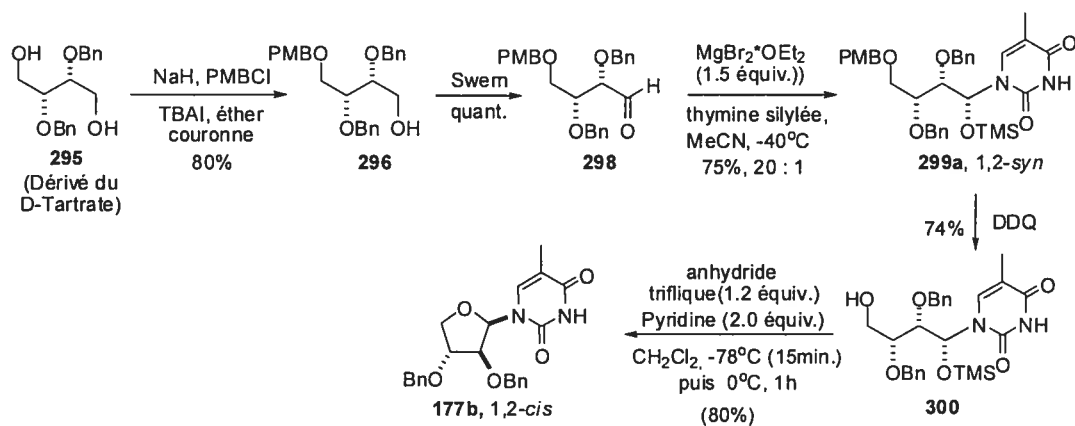


À une solution 0.1M d'aldéhyde **291** (50 mg, 0.1 mmol) dans MeCN à -40°C , on ajoute successivement l'adénine silylée (0.190 mL d'une solution 1.1 M dans CH_2Cl_2 , 0.2 mmol) et le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (26 mg, 0.1 mmol). La réaction est agitée à -40°C pendant 2 heures (un précipité blanc se forme) et 10 minutes à 25°C (le précipité disparaît). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt (100%) comme éluant pour donner l'aminals **293a**

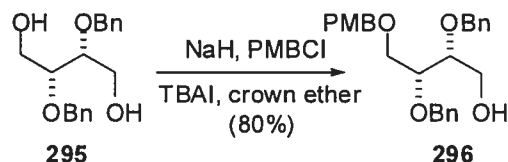
sous forme de mousse blanche (49.1 mg, 70%) dans un *rd* (**293a** : **293b**) plus grand que 20 : 1 (**293b** n'est pas détecté)

(D)-**293a** : R_f 0.51 (AcOEt 100%). $[\alpha]_D^{25}$ -3.9 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3322, 3168, 1645, 1598. ¹H-RMN (500 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.36-7.18 (m, 15H), 6.33 (d, 1H, J=4.7Hz), 5.75 (s, 2H), 5.23 (td, 1H, J=3.1Hz, J=7.6Hz), 4.68 (d, 1H, J=11.4Hz, système AB), 4.54 (d, 1H, J=10.9Hz, système AB), 4.48 (d, 1H, J=10.4Hz, système AB), 4.44 (s, 2H), 4.43 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.31 (d, 1H, J=10.9Hz, système AB), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H, J=2.9Hz, J=6.1Hz), 3.84 (dd, 1H, J=3.3Hz, J=11.2Hz), 3.76 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=11.2Hz), 3.01 (s, 3H), 0.01 (s, 9H). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 155.5, 153.0, 149.1, 140.4, 137.5, 137.3, 137.0, 128.57, 128.55, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.93, 127.88, 127.6, 119.5, 82.1, 80.4, 79.3, 79.0, 75.6, 73.4, 73.3, 69.0, 38.8, -0.22. SMHR calculée pour C₃₅H₄₄O₇N₅SSi 706.2730, trouvée: 706.2730 (0.7 ppm).

Schéma 64 (page 149) : Synthèse du nucléoside **283a** par une cyclisation C1'→C4' du *N*,OTMS-acétal **295** par l'activation de l'alcool en C4 avec un groupement triflate.



(+)-(2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)butan-1-ol (296).

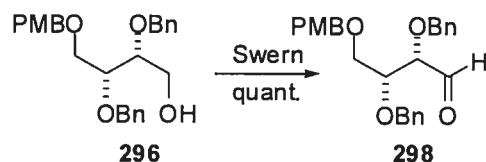


À une solution hétérogène 0.25 M de NaH (95 mg, 4.0 mmol) dans du THF à 0°C, on ajoute goutte-à-goutte le diol **295** dérivé du diméthyl-D-tartrate (voir note ^{xiii}) (1.0 g, 3.3 mmol) en solution 0.6 M dans du THF. Après avoir agitée la solution 1 heure à température ambiante, PMBCl (0.460 ml, 3.3 mmol), TBAI (244 mg, 0.66 mmol) et l'éther couronne (17 mg, 0.066 mmol) sont successivement ajoutés. La réaction est ensuite agitée à la température de la pièce jusqu'à complétion (jugée par CCM, environ 12 heures). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NH₄Cl). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec AcOEt : Hex (30 : 70) comme mélange éluant pour donner l'alcool **296** (3.54g, 77%) sous forme d'huile.

296 : R_f 0.29 (AcOEt : Hex, 50 : 50). [α]_D²⁵ +15.2 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3454. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.20 (m, 12H), 6.89 (d, 2H, J=8.7Hz), 4.74 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.67 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.63 (d, 1H, J=13.3Hz, système AB), 4.63 (d, 1H, J=10.1Hz, système AB), 4.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 2.25 (dd, 1H, J=5.5Hz, J=7.1Hz). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 159.3, 138.38, 138.37, 130.0, 129.4, 128.46, 128.42, 128.04, 127.98, 127.81, 127.76, 113.9, 79.3, 78.6, 73.2, 73.0, 72.93, 72.89, 72.85, 72.81, 69.2, 69.1, 69.1, 61.557, 55.32, 55.28. SMHR calculée pour C₂₆H₃₀O₅Na 445.1991, trouvée: 445.1996 (1.1 ppm).

^{xiii} Liu, W.; Szewczyk, J.M.; Waykole, L.; Repic, O.; Blacklock, T.J. *Tetrahedron Lett.* 43; 2002; 1373-1376.

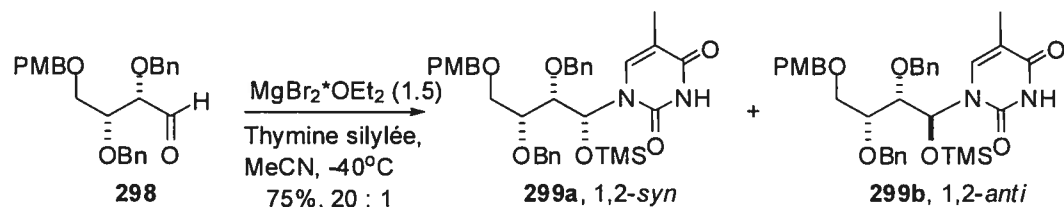
(2*S*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)butanal (298).



Le composé **298** est préparé à partir de l'alcool **296** (726 mg, 1.7 mmol) par la procédure suivie pour générer **159**. L'aldéhyde formé a été utilisé sans purification supplémentaire (720 mg, 99%).

298: R_f 0.25 (AcOEt : Hex, 20 : 80). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) du brut réactionnel δ 9.71 (d, 1H, $J=1.1\text{Hz}$), 7.37-7.27 (m, 10H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 4.77 (d, 1H, $J=11.48$, système AB), 4.64 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.57 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.56 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.42 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, système AB), 4.39 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$, système AB), 4.00 (dd, 1H, $J=1.1\text{Hz}$, $J=4.0\text{Hz}$), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (dd, 1H, $J=5.6\text{Hz}$, $J=9.9\text{Hz}$), 3.63 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, $J=9.9\text{Hz}$).

(-)-1-((1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-(trimethylsilyloxy)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (299a) et (-)-1-((1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-(trimethylsilyloxy)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (299b).

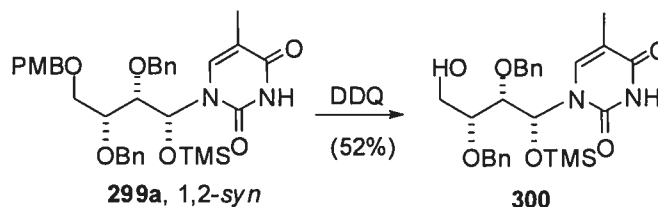


Le composé **299a** est préparé à partir de l'aldéhyde **298** (brut) (290 mg, 0.69 mmol) par la procédure suivie pour générer **288a**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant un mélange AcOEt : Hex (40 : 60)

comme éluant pour donner le *N*,*OTMS*-acétal **299a** (**299b** n'est pas isolé ni détecté par RMN ^1H) sous forme de mousse blanche (328 mg, 77%).

299a : R_f 0.27 (AcOEt : Hex, 40 : 60). $[\alpha]_D^{25} -46$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3192, 1691. ^1H -RMN (500 MHz) δ 7.40-7.28 (m, 11H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.76-4.68 (m, 3H), 4.54 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.46 (d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$, système AB), 4.40 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$), 3.84 (dd, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 3.82 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H, $J=2.9\text{Hz}$, $J=6.5\text{Hz}$), 3.73 (dd, 1H, $J=3.2\text{Hz}$, $J=10.5\text{Hz}$), 3.61 (dd, 1H, $J=5.8\text{Hz}$, $J=10.5\text{Hz}$), 1.82 (s, 3H), 0.06 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 164.5, 159.5, 150.2, 138.7, 138.2, 137.4, 130.4, 129.8, 129.1, 128.64, 128.57, 128.4, 128.2, 127.8, 114.1, 109.4, 79.9, 78.7, 78.0, 75.3, 73.6, 73.4, 70.0, 55.5, 12.6, -0.082. SMHR calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{NaSi}$ 641.2638, trouvée: 641.2655 (1.1 ppm).

(-)-1-((1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-hydroxy-1-(trimethylsilyloxy)butyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (300).



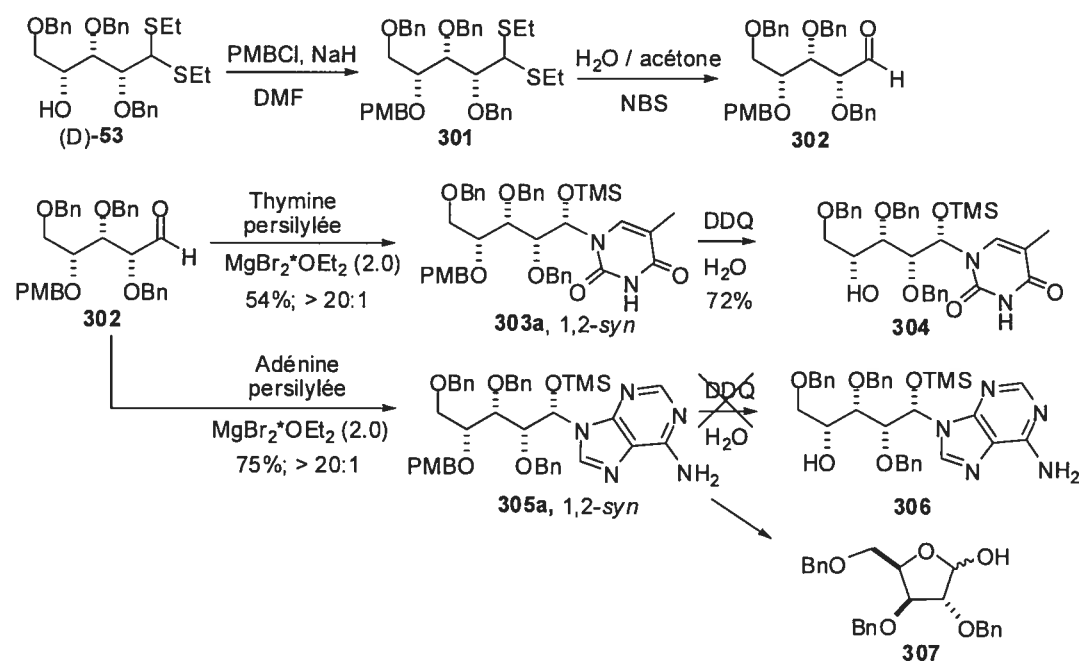
À une solution 0.1M de **299a** (245 mg, 0.40 mmol) dans CH_2Cl_2 : H_2O (20 : 1) à 25°C, on ajoute DDQ (0.860 ml, 7.4 mmol). La réaction est ensuite agitée à 60 minutes. Le mélange réactionnel est passé sur un court tampon de silice, évaporé sous vide et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant un mélange Acétone : Hex (20 : 80) comme éluant pour donner l'alcool **300** (0.102 g, 52%) sous forme de mousse blanche.

300 : R_f 0.14 (AcOEt : Hex, 50 : 50). $[\alpha]_D^{25} -61$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3438, 1691. ^1H -RMN (400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 9H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.12 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 4.74 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.70 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.62 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.41 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système

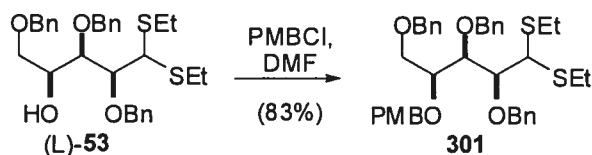
AB), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.81-3.71(m, 1H), 2.22 (bp, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.12 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 163.9, 150.0, 138.0, 137.8, 137.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 109.6, 79.4, 79.3, 77.9, 75.2, 73.6, 62.0, 12.6, -0.063. SMHR calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2\text{NaSi}$: 521.2084, trouvée: 521.2076 (-0.5 ppm).

177b : Le protocole employé pour générer **177b** à partir de **281a** permet de générer **177b** (12 mg, 80%) à partir de **300** (18mg, 0.036 mmol).

Schéma 71 (page 151) : Stratégie pour la synthèse des *N*,*OTMS*-acétal **304 et **306**.**



(+)-((2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)pentane-1,1-diyl)bis(ethylsulfane) (301**).**



(L)-**301** : R_f 0.14 (AcOEt : Hex, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25} +2.5$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz) δ 7.39-7.21 (m, 17H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.85 (d, 1H, J=11.1Hz, système AB), 4.76 (d, 2H, J=11.2Hz, système AB), 4.67 (d, 1H, J=11.6Hz, système AB), 4.63 (d, 1H, J=11.4Hz, système AB), 4.52 (d, 1H, J=11.6Hz, système AB), 4.43 (s, 2H), 4.12 (dd, 1H, J=4.0Hz, J=6.8Hz), 4.00 (dd, 1H, J=4.1Hz, J=6.8Hz), 3.81 (d, 1H, J=3.7Hz), 3.80 (s, 3H), 3.75 (td, 1H, J=4.2Hz, J=5.5Hz), 3.66 (dd, 1H, J=5.6Hz, J=10.2Hz), 3.60 (dd, 1H, J=4.3Hz, J=10.2Hz), 2.66 (q, 2H, J=7.4Hz), 2.58-2.44 (m, 2H), 1.18 (t, 3H, J=7.4Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.4Hz). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 159.3, 138.9, 138.7, 138.3, 130.5, 130.0, 128.4, 128.33, 128.26, 127.8, 127.77, 127.7, 127.6, 127.4, 113.8, 82.8, 80.2, 77.1, 75.1, 75.0, 73.3, 71.9, 70.4, 55.4, 53.7, 25.3, 25.2, 14.6, 14.5. SMHR calculée pour C₃₈H₄₆O₅NaS₂ 669.2684, trouvée: 669.2702 (2.6 ppm).

(+)-(2S,3R,4S)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)pentanal (302).



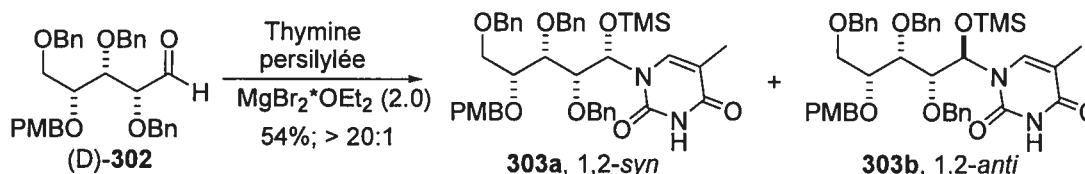
À une solution 0.2M de thioacétal **301** (50 mg, 0.077 mmol) dans MeCN : H₂O (3: 1) à 0°C, on ajoute dans l'ordre la 2,6-lutidine (0.072 ml, 0.62 mmol) et la NBS (55 mg, 0.31 mmol). La réaction est ensuite agitée à 0°C 10 minutes. Une solution de Na₂S₂O₃ 15% est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (10 : 90) pour donner l'aldéhyde (L)-**302** (35.1 mg, 84%) sous forme d'huile.

(L)-**302**: R_f 0.23 (AcOEt : Hex, 20 : 80). $[\alpha]_D^{25} +3.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{\max} 1729. ¹H-RMN (400 MHz) δ 9.67 (s, 1H), 7.37-7.16 (m, 17H), 6.85-6.79 (m, 2H), 4.73 (d, 1H, J=11.9Hz, système AB), 4.59 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.54 (d, 1H, J=11.8Hz, système AB), 4.45 (d, 1H, J=11.7Hz, système AB), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (dd, 1H, J=3.8Hz, J=5.0Hz), 3.87 (d, 1H, J=5.2Hz), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H, J=5.8Hz, J=9.8Hz), 3.45 (dd, 1H, J=5.4Hz, J=9.8Hz). ¹³C RMN (100.6Hz, CDCl₃) 201.1, 159.3, 138.2, 137.7, 137.4, 130.2, 128.59, 128.56, 128.54, 128.52, 128.50, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.81, 113.77, 81.4, 79.2, 76.4, 74.2, 73.4, 73.1, 72.8, 69.1, 55.4. SMHR calculée pour C₃₄H₃₆O₆Na 563.2410, trouvée: 563.2435 (4.5 ppm).

(D)-**302** : Obtenu par la même procédure, mais à partir de (D)-**301**

$[\alpha]_D^{25} - 3.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

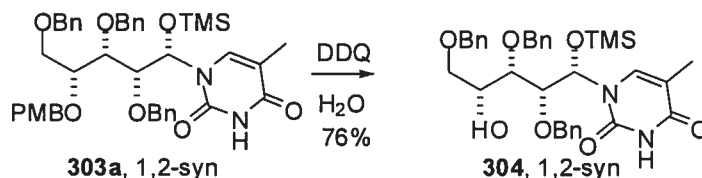
(-)-5-methyl-1-((1S,2R,3S,4R)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-(trimethylsilyloxy)pentyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione **303a** et 5-methyl-1-((1R,2R,3S,4R)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-(trimethylsilyloxy)pentyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione **303b**.



Le composé **303a** est préparé à partir de l'aldéhyde **302** (290 mg, 0.69 mmol) par la procédure suivie pour générer **288a** (Notons toutefois que la température de la réaction est amenée à -10°C pendant 15 minutes avant le parachèvement aqueux). Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant un mélange AcOEt : Hex (40 : 60) comme éluant pour donner le *N,OTMS*-acétal **303a** (**303b** n'est pas isolé ni détecté par RMN ^1H) sous forme de mousse blanche (101 mg, 54%).

303a : R_f 0.28 (AcOEt : Hex, 40 : 60). $[\alpha]_D^{25} -56.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3191, 1691. ^1H -RMN (400 MHz) δ 7.98 (bp, 1H), 7.38-7.19 (m, 16H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.01 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 4.85 (d, 1H, $J=11.4\text{Hz}$, système AB), 4.77 (d, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, système AB), 4.66 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.61 (d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, système AB), 4.61 (d, 1H, $J=10.3\text{Hz}$, système AB), 4.42 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.37 (d, 1H, $J=12.0\text{Hz}$, système AB), 4.33 (d, 1H, $J=12.0\text{Hz}$, système AB), 3.96 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$), 3.85 (dd, 1H, $J=2.9\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 0.05 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 164.2, 159.3, 149.9, 138.4, 138.3, 138.0, 137.2, 130.3, 130.1, 128.9, 128.43, 128.40, 128.35, 128.31, 128.1, 127.7, 127.61, 127.56, 119.7, 113.8, 109.1, 79.5, 78.5, 78.2, 76.8, 75.5, 75.1, 73.1, 72.9, 69.1, 55.3, 12.4, 12.3, -0.27. SMHR calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_8\text{NaSi}$ 761.3234, trouvée: 761.3228 (-0.13 ppm).

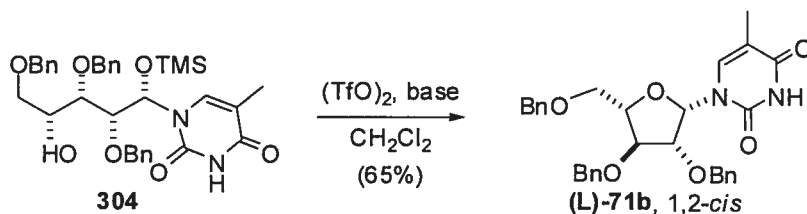
(-)-5-methyl-1-((1S,2R,3S,4R)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-hydroxy-1-(trimethylsilyloxy)pentyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**304**).



Le composé **304** est préparé à partir de **303a** (97 mg, 0.13 mmol) par la procédure suivie pour générer **302**. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant un mélange AcOEt : Hex (40 : 60) comme éluant pour donner le *N*,*OTMS*-acétal **304** sous forme de mousse blanche (81 mg, 76%).

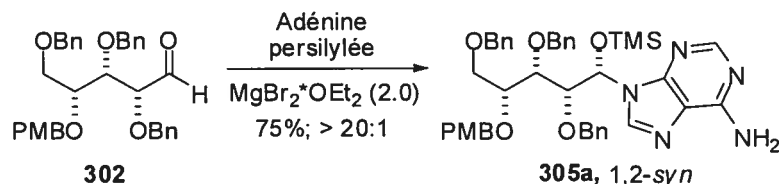
298 : R_f 0.18 (AcOEt : Hex, 40 : 60). $[\alpha]_D^{25}$ -64.9 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (film, cm^{-1}) ν_{max} 3410, 1691. ^1H -RMN (400 MHz) δ 8.52-8.32 (bp, 1H), 7.38-7.23 (m, 14H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.07 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 4.86 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.75 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.56 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 4.52 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.45 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, système AB), 4.38 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$, système AB), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$), 3.57 (dd, 1H, $J=6.3\text{Hz}$, $J=9.1\text{Hz}$), 3.44 (dd, 1H, $J=6.1\text{Hz}$, $J=9.1\text{Hz}$), 1.80 (s, 3H), 0.09 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 162.9, 149.1, 137.04, 137.0, 136.8, 136.0, 128.0, 127.52, 127.47, 127.4, 127.3, 127.0, 126.8, 108.3, 78.6, 77.2, 77.0, 74.6, 74.1, 72.3, 70.1, 68.6, 11.5, -1.2. SMHR calculée pour $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{NaSi}$: 641.2659, trouvée: 641.2647 (-1.1 ppm).

Tableau 45 : Synthèse du nucléoside (*L*)-**71b** par une cyclisation $\text{C1}' \rightarrow \text{C4}'$ du *N*,*OTMS*-acétal **304** par l'activation de l'alcool secondaire en C4 avec un groupement triflate.



Procédure : À une solution 0.1M d'alcool **304** (20 mg, 0.032 mmol) dans CH₂Cl₂ à -40°C, on ajoute la pyridine (15 µL, 0.13 mmol) et l'anhydride triflique (194 µL d'une solution 0.5M dans CH₂Cl₂, 0.097 mmol). La réaction est ensuite agitée 90 minutes à -40°C et 12 heures à 25°C avant d'être parachevée sur un coussin de silice. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant AcOEt : Hex (40 : 60) pour donner le produit **71b** (11 mg, 65%) sous forme d'huile incolore.

(-)-9-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,5-tris(benzyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-(trimethylsilyloxy) pentyl)-9*H*-purin-6-amine (305a).

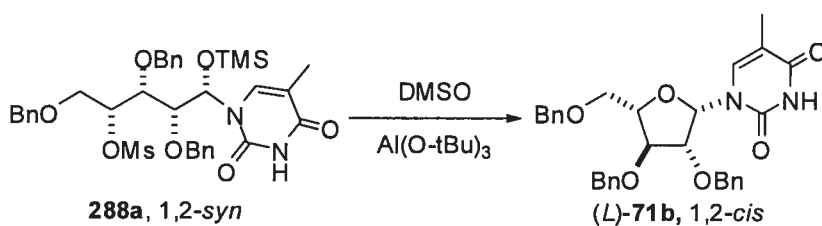


À une solution 0.1M d'aldéhyde **302** (0.39 g, 0.72 mmol) dans MeCN à -40°C, on ajoute successivement l'adénine persilylée (3.2 mL d'une solution 0.45M dans CH₂Cl₂, 1.4 mmol) et le MgBr₂·OEt₂ (0.37 g, 1.4 mmol). La réaction est agitée à -40°C pendant 3 heures. Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant Acétone : CH₂Cl₂ (30 : 70) pour donner l'aminol **305a** sous forme de mousse blanche (278 mg, 75%) dans un *rd* (**305a** : **305b**) plus grand que 20 : 1 (**305b** n'est pas détecté sur le brut réactionnel par RMN ¹H et n'a pas été isolé).

305a : R_f 0.28 (Acétone : CH₂Cl₂, 30 : 70). [α]_D²⁵ -23.9 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (film, cm⁻¹) ν_{max} 3323, 3173, 1643, 1610. ¹H-RMN (500 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.39-7.11 (m, 17H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.24 (d, 1H, J=4.2Hz), 5.89-5.72 (m, 2H), 4.77-4.55

(m, 6H), 4.48-4.31 (m, 3H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H, $J=12.9\text{Hz}$, $J=23.1\text{Hz}$), 3.66-3.55 (m, 2H), -0.02 (s, 9H). ^{13}C RMN (100.6Hz, CDCl_3) 159.4, 155.5, 152.7, 149.0, 140.1, 138.5, 138.3, 137.4, 130.3, 130.2, 130.1, 128.6, 128.54, 128.52, 128.47, 128.4, 128.34, 128.25, 128.2, 127.8, 127.8, 127.70, 127.67, 127.6, 119.2, 113.8, 79.4, 78.7, 78.3, 77.3, 75.1, 74.7, 73.2, 72.7, 69.5, 55.3, -0.28. SMHR calculée pour $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_6\text{Si}$ 748.3530, trouvée: 748.3525 (-0.6 ppm).

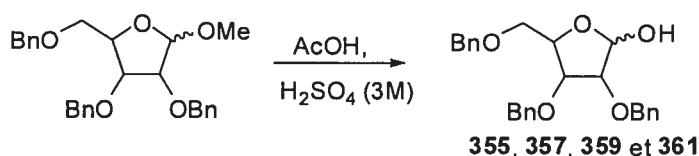
Procédure générale pour la cyclisation des *N,OTMS*-acétals **288a**, **290a**, **292a** vers les analogues de nucléosides correspondants en présence de $\text{Al}(\text{O}i\text{Bu})_3$:



Dans un tube de verre à parois épaisses muni d'un bouchon en téflon et d'un agitateur magnétique, on place une solution 0.05 M de *N,OTMS*-acétal **288a** (28 mg, 0.04 mmol) dans CH_2Cl_2 à 25°C et on ajoute $\text{Al}(\text{O}i\text{Bu})_3$ (30 mg, 0.12 mmol). Le tube est ensuite placé 2 heures dans un bain de sable à 140°C . Le bain est retiré et on poursuit l'agitation 10 minutes. La réaction est ensuite parachevée en ajoutant un volume équivalent d'eau distillé (quelques gouttes d'une solution NaOH 0.1M peuvent être ajoutées lorsqu'une émulsion persistante se forme). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée en NaCl et concentrées sous pression réduite.

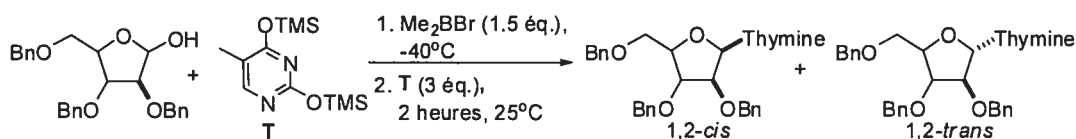
Partie expérimentale : Chapitre 6

Procédure générale pour générer les lactols **355**, **357**, **359** et **361** à partir des 1-méthoxyfuranosides benzylés correspondants générés selon des protocoles de la littérature (séries xylo^{xiv}, lyxo^{xv}, arabino^{xvi} et ribo^{xvii}) :



Une solution 0.22M de méthoxyfuranoside benzylé (100mg à 2g) dans un mélange 3:1 AcOH : H₂SO₄(3.0M) est portée à 100°C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé sous-vide et une solution saturée est versée dans le résidu obtenu (NaHCO₃). Après avoir extrait la phase aqueuse au CH₂Cl₂ (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice pour donner les lactols connus **355^{xviii}**, **357^{xv}**, **359^{xix}** et **361^{xx}**.

Tableau 51 : *N*-glycosylation de furanosides induite par Me₂BBr.



À une solution 0.1M de lactol (50-250mg) dans CH₂Cl₂ à -40°C, on ajoute le Me₂BBr (1.5 équiv.; solution 2.5M dans CH₂Cl₂). Le mélange réactionnel est ensuite porté à 0°C pendant 30 minutes. La thymine silylée (3.0 équiv. d'une solution 0.9M dans CH₂Cl₂) est alors ajoutée et la réaction est agitée à 0°C jusqu'à complétion (jugée par

^{xiv} Wirsching, J.; Voss, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 69, 12696.

^{xv} Postema, M. H. D.; Calimente, D.; Liu, L.; Behrmann, T.L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6061 - 6068.

^{xvi} Klein, P.A.M.; Nooy, A.E. J.; Marel, G.A.; Boom, J.H. *Synthesis* **1991**, 5, 347-349.

^{xvii} Hossain, N.; Halbeek, H.V.; Clercq, E.De; Herdewijn, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10, 2209-2226.

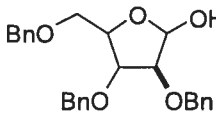
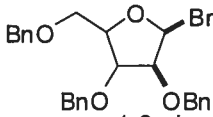
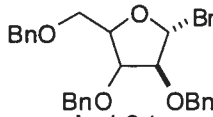
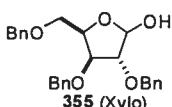
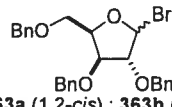
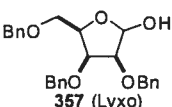
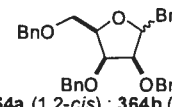
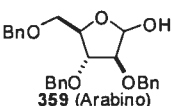
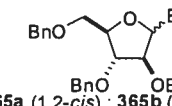
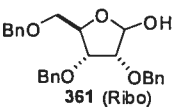
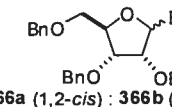
^{xviii} Behr, J.-B.; Erard, A.; Guillermin, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 7, 1256-1262.

^{xix} Nicolaou, K.C.; Snyder, S.A.; Nalbandian, A.Z.; Longbottom, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6234 - 6235.

^{xx} Cornia, M.; Rassu, G.; Casiraghi, G. *Carbohydr. Res.* **1990**, 198, 368-374.

CCM). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3). Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

Tableau 52 : Rapport des bromures 1,2-*cis* et 1,2-*trans* obtenus après l'ajout de Me_2BBr aux furanosides **355**, **357**, **359** et **361** dissous dans le CDCl_3 .

	Substrat	Produits	Déplacement chimique (ppm) de H_1 en ^1H RMN
		$\xrightarrow[\text{CDCl}_3]{\text{Me}_2\text{BBr (1.5 \text{ \u00e9q.})}}$  + 	
1	 355 (Xylo)	 363a (1,2- <i>cis</i>) : 363b (1,2- <i>trans</i>)	363a : 6.63 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$) 363b : 6.38 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$)
2	 357 (Lyxo)	 364a (1,2- <i>cis</i>) : 364b (1,2- <i>trans</i>)	364a : 6.50 (s, 1H) 364b : 6.32 (d, 1H, $J=1.3\text{Hz}$)
3	 359 (Arabino)	 365a (1,2- <i>cis</i>) : 365b (1,2- <i>trans</i>)	365a : 6.57 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$) 365b : 6.40 (s, 1H)
4	 361 (Ribo)	 366a (1,2- <i>cis</i>) : 366b (1,2- <i>trans</i>)	366a : 6.65 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$) 366b : 6.41 (s, 1H)

^a \u00c9valu\u00e9s par RMN ^1H .

